

BESTIMMUNG DER GLUTAMAT-DEHYDROGENASE-AKTIVITÄT
IM SERUM ZUR BEURTEILUNG DER TRANSAMINASEWERTE
IM BEREICH ZWISCHEN 12 - 20 mU/ml

Ein Beitrag zur Erfassung leberkranker Blutspender

von

ELFRIEDE WAHLS

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Staatl.Kurklinik für innere Krankheiten Bad Ems
(Direktor: Prof.Dr. K.Ph.Bopp)
und der
Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz
(Leiterin: Ob.Med.Rätin Dr.Arndt-Hanser)

BESTIMMUNG DER GLUTAMAT-DEHYDROGENASE-AKTIVITÄT
IM SERUM ZUR BEURTEILUNG DER TRANSAMINASEWERTE
IM BEREICH ZWISCHEN 12 - 20 mU/ml

Ein Beitrag zur Erfassung leberkranker Blutspender

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
ELFRIEDE WAHLS
aus Rostock

MAINZ 1967

Dekan: Professor Dr. Diethelm
Referent: Professor Dr. K.Ph. Bopp
Korreferent: Professor Dr. P.Schölmerich und
Professor Dr.Dr. S.S.Koller
Tag der mündl. Prüfung: 3. Juni 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A Einleitung	1
B Literatur:	
a) Problematik der Transfusionshepatitis	2
b) Häufigkeitsangaben über den Nachweis der Transfusions- hepatitis	2
c) Voraussetzungen zur Übertragung einer Transfusionshepatitis unter besonderer Berücksichtigung der Infektiosität der chronischen Lebererkrankungen	4
d) Wert der Bestimmung der Transaminasen GOT und GPT zur Diagnostik	
1. der akuten Hepatitis	5
2. der chronischen Lebererkrankungen	5
e) Problematik der Normalwerte der Transaminasen, insbe- sondere der Werte zwischen 12 und 20 mU/ml	7
f) Auswirkungen einer strengen Selektion der Blutspender anhand niedriger Normalwerte	8
g) Aussagewert der Zellenzyme zur Erkennung von Lebererkan- kungen aufgrund ihrer verschiedenen Lokalisation in der Zelle	9
h) Bisherige Erfahrungen mit der Bestimmung der GLDH	9
C Material	10
D Methodik: Bestimmung der GOT, GPT und GLDH	12
E Eigene Untersuchungen und ihre Ergebnisse:	13
a) Häufigkeitsverteilung der Aktivitätshöhe der GOT, GPT, GLDH bei Lebergesunden und Leberkranken (Abb.1,2,3) ..	13
b) Häufigkeitsverteilung der Aktivitätshöhe der GOT, GPT, GLDH bei der Fettleber, chronischen Hepatitis, Leber- cirrhose und akuten Hepatitis (Abb.4)	18

c)	Darstellung der Enzymkonstellation bei der Fettleber, chronischen Hepatitis, Lebercirrhose und akuten Hepatitis: ..	20
1.	GOT - GLDH (siehe Falztafel, Abb.5)	20
2.	GPT - GLDH (siehe Falztafel, Abb.6)	20
3.	GLDH - β -Globuline (Abb.7)	21
4.	GLDH - δ -Globuline (Abb.8)	22
5.	GLDH - Bromsulphaleinretention (Abb.9)	22

F Diskussion:

a)	Bedeutung der zusätzlichen GLDH-Bestimmungen bei Transaminasewerten zwischen 12 und 20 mU/ml für die Diagnostik der chronischen Lebererkrankungen	23
b)	Fallbericht	24
c)	Problematik der Fettleber für den Blutspendedienst	24
1.	Ätiologie der Fettleber	25
2.	Wert der Laboruntersuchungen für die Diagnostik der Fettleber	26
3.	Bedeutung der GLDH-Bestimmung für die Diagnostik der Fettleber bei Transaminasewerten zwischen 12-20 mU/ml	27
d)	Mögliche Ursachen für den Übertritt der GLDH ins Serum bei Leberverfettung	27
e)	Vorschläge zur Auswertung von Enzymbestimmungen zur Erfassung leberkranker Blutspender	29
I.	bei der Spendererstuntersuchung	30
II.	bei der laufenden Überprüfung von Blutkonserven	32
f)	Tabellarische Zusammenfassung der Auswertung der GPT-GLDH-Aktivitätsbestimmung bei der Auswahl von Blutkonserven (Tab.6)	33
g)	Vorschlag eines diagnostischen Musters zur Erfassung leberkranker Blutspender für die tägliche Praxis des Transfusionsdienstes	35

G	Zusammenfassung	35
---	-----------------------	----

H	Literaturverzeichnis	37
---	----------------------------	----

Leberkrankheiten haben in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dies gilt nicht nur für die entzündlichen, sondern auch für die degenerativen Lebererkrankungen. Eine nahezu sichere Diagnosestellung ist heute durch die Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion und die perkutane Leberbiopsie möglich. Die besondere Problematik bei der Erfassung und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen ist darin zu suchen, daß diese Methoden an Klinik oder Krankenhaus gebunden sind und Untersuchungsmethoden gesucht werden müssen, die auch bei der ambulanten Diagnostik eingesetzt werden können.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß allein aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung beim Vorliegen einer Lebererkrankung oft keine Anhaltspunkte dafür zu gewinnen waren. Dagegen erbrachten Laboruntersuchungen in Verbindung mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung wichtige Hinweise für pathologische Veränderungen im Bereich der Leber.

Von den Laboruntersuchungen hat sich unter anderem die Bestimmung der Bromsulphalein-Retention, der Elektrophorese und der Enzyme als besonders aufschlußreich erwiesen.

Aus der Fülle der in der Leber lokalisierten Enzyme wurden am häufigsten die Transaminasen GOT[†]) und GPT[†]) bestimmt; ihr Wert zur Erkennung und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen ist heute unbestritten. Unterschiedliche Ansichten bestehen jedoch über die Beurteilung der Grenzwerte der Transaminasen. Es ist dies der Bereich zwischen 12 und 20 mU/ml.

Bei der Überprüfung eines Kollektivs von Patienten mit unspezifischen Lungenerkrankungen in der Staatlichen Kurklinik für innere Krankheiten in Bad Ems konnte durch nachfolgende Laparoskopie oder perkutane Leberbiopsie

[†]) Abkürzungen:

GOT Glutamat-Oxalazetat-Transaminase

GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase

GLDH Glutamat-Dehydrogenase

SDH Sorbit-Dehydrogenase

MDH Malat-Dehydrogenase

LDH Laktat-Dehydrogenase

NAD Nikotinamid-adenin-dinucleotid, dehydrierte Form

NADH Nikotinamid-adenin-dinucleotid, hydrierte Form

BSP Bromsulphalein-Retention

bestätigt werden, daß zahlreiche labortechnische Methoden in der Lage waren, auch dann Hinweise für das Bestehen einer Leberschädigung zu geben, wenn die Anamnese und der körperliche Befund hierfür keinen Anhalt boten. Die Bestimmung der Transaminasen als Suchreaktion erwies sich dabei als besonders wertvoll. Bei Transaminasewerten im Grenzbereich konnte häufig eine erhöhte Aktivität eines anderen Enzyms, nämlich der Glutamat-Dehydrogenase, beobachtet werden.

Um diese Beobachtung an einem möglichst großen Kollektiv von Probanden zu überprüfen und gleichzeitig eine Möglichkeit zur Erfassung leberkranker Blutspender aufzuzeigen, wurde beschlossen, die Aktivität der Transaminasen und der GLDH im Serum von Blutspendern zu bestimmen.

Mir wurde die Aufgabe gestellt zu untersuchen, ob durch die zusätzliche Bestimmung der GLDH-Aktivität im Serum eine Beurteilung der Transaminasewerte im Bereich zwischen 12 und 20 mU/ml möglich sei.

Die Gefahr, durch Blutkonserven eine Serumhepatitis auf den Empfänger zu übertragen, ist auch heute noch nicht, trotz mancher Verbesserungen in der Technik der Transfusion, behoben.

Im Vergleich zur Hepatitis epidemica wird die Prognose der Serumhepatitis als ungünstiger angesehen (SIEDE (15)). Das gilt sowohl im Hinblick auf die primäre Letalität als auch auf die Folgeerkrankungen. Die Serumhepatitis kann in einer ikterischen oder in einer anikterischen Verlaufsform auftreten. Bei der anikterischen Form besteht das Problem, daß sie wegen der fehlenden Gelbverfärbung der Haut oft nicht als Hepatitis erkannt und behandelt wird.

Über die Häufigkeit, mit der Bluttransfusionen zu einer Serumhepatitis führen, bestehen in der Literatur unterschiedliche Aussagen. Absolute Zahlen sind nur bedingt vergleichbar, da sie sich zum Teil auf die Zahl der Transfusionen, zum Teil aber auch auf die Zahl der Empfänger beziehen. Außerdem muß dabei die unterschiedliche Hepatitisdurchseuchung der Bevölkerung und die Unsicherheit der katamnestischen Erhebung berücksichtigt werden. Von KREBS und SCHARENBERG (42) wurde die einschlägige ausländische Literatur bis 1959 zusammengestellt. Danach ergeben sich Zahlen bis zu 4,5%.

Nach katamnestischen Erhebungen von HÄSSIG (25) in der Schweiz ist damit zu rechnen, daß 0,5 bis 1,0% der Empfänger von zwei Blutkonserven anschließend eine Serumhepatitis bekommen.

ALLEN und SAYMAN (1) stellten bei ihren Untersuchungen in Chicago 1961 eine Abhängigkeit der möglichen Transfusionshepatitis von der Anzahl der erhaltenen Konserven fest.

Die durchschnittliche Erkrankungsrate der Patienten an ikterischer Hepatitis bei 3,4 erhaltenen Blutkonserven wird mit 3% angegeben.

MIRICK (46) hob ebenfalls in seiner Veröffentlichung 1962 die Abhängigkeit der Erkrankung an Serumhepatitis von der Anzahl der erhaltenen Transfusionen hervor. Nach seinen Zusammenstellungen erkrankten nach 1 - 5 erhaltenen Transfusionen 2,5%, nach 6 - 10 Transfusionen 3,0% und nach mehr als 10 Transfusionen 7,0% der Empfänger.

Katamnästische Erhebungen von CREUTZFELDT in Freiburg (11) ergaben, daß 3,4% der Patienten, die Blut erhalten hatten, in dem folgenden halben Jahr an einer ikterischen Hepatitis erkrankten. Die Anzahl der transfundierten Konserven wurde bei diesen Angaben nicht berücksichtigt.

Die bisher aufgeführten Häufigkeitsangaben beziehen sich nur auf die ikterische Verlaufsform der Virushepatitis. Eine weit größere Bedeutung aber haben die anikterischen Formen, da sie häufiger als die ikterischen auftreten. Nach den Untersuchungen von SCHÖN und Mitarbeitern (63) während einer Hepatitisepidemie fand sich nur in 23% der Hepatitisfälle eine ikterische Verlaufsform.

Erste Häufigkeitsangaben, die sowohl die ikterische als auch die anikterische Hepatitis nach Bluttransfusionen berücksichtigen, wurden 1963 von SHIMIZU und KITAMOTO (55) in Japan veröffentlicht. Sie stellten die Diagnose der Serumhepatitis mit Hilfe von zweimal wöchentlich bei den Empfängern durchgeführten GPT-Bestimmungen. Danach erkrankten 64,5% der Empfänger an einer anikterischen und 6,0% an einer ikterischen Hepatitis. Es bestand eine direkte Beziehung zwischen Transfusionszahl und Hepatitisinokulationen. HAMPERS (26) fand bei seinen Untersuchungen in Philadelphia bei 18% der Empfänger eine anikterische Hepatitis. Aufgrund klinischer Studien schätzte er das Verhältnis von anikterischer zu ikterischer Hepatitis wie 100 : 1.

MIRICK (47) konnte bei 4% der Empfänger eine ikterische und bei 6,3% eine anikterische Hepatitis nachweisen.

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen ist nach CREUTZFELDT (10) damit zu rechnen, daß etwa bei 2 - 3% der Empfänger eine ikterische Hepatitis auftritt. Die Zahl der anikterischen Transfusionshepatitis wird um das Dreis- bis Vierfache höher sein.

Die Voraussetzung zur Übertragung einer Serumhepatitis durch Transfusionen ist immer dann gegeben, wenn bei dem Spender eine Virämie besteht. Früher war man der Ansicht, daß eine Virämie nur dann vorläge, wenn der Spender

selber an einer akuten Hepatitis infectiosa erkrankt sei. Durch die sehr aufschlußreichen Untersuchungsergebnisse von CREUTZFELDT und Mitarbeitern (9, 11) ist es heute bekannt, daß auch bei chronisch Leberkranken durchaus eine Virämie bestehen kann.

Nach einer Zusammenstellung von CREUTZFELDT (10) können folgende Personen Hepatitis-Virusträger sein:

1. Personen, die an einer akuten Hepatitis erkrankt sind während der Phase der Virämie.
2. Personen, die an einer chronischen Hepatitis oder Lebercirrhose leiden, die mit ständiger oder intermittierender Virämie einhergehen.
3. Personen, die im Anschluß an eine morphologisch und laborchemisch völlig ausgeheilte anikterische oder ikterische Hepatitis Virusträger geblieben sind.
4. Gesunde Virusträger, die niemals an einer Hepatitis erkrankt waren.

Es erhebt sich nun die Frage: Gibt es eine Möglichkeit, um Hepatitisviren im Blut des Spenders nachzuweisen? Die Frage muß mit "nein" beantwortet werden. Bis heute sind keine Untersuchungsmethoden bekannt, mit deren Hilfe der direkte Virusnachweis möglich wäre. Auch spezifische Antikörper, die eventuell mit serologischen Methoden zu erfassen wären, konnten noch nicht festgestellt werden.

Die zur Zeit gegebene Möglichkeit besteht darin, auf indirektem Wege über die Diagnostik von Lebererkrankungen, von denen bekannt ist, daß sie mit einer Virämie einhergehen können, die Virusträger unter den Blutspendern zu erfassen.

Bevor es bekannt war, daß auch chronisch Leberkranke Virusträger sein können, waren die Bemühungen im Transfusionswesen vor allen Dingen darauf ausgerichtet, Hinweise für das Vorliegen einer akuten Hepatitis bei den Blutspendern zu erhalten. Außer den anamnestischen und katamnestischen Erhebungen versuchte man, durch Laboruntersuchungen Anhaltspunkte zu gewinnen. Als Suchreaktionen wurden die Bilirubinbestimmung (DAVID (12)), der Cephalin-Cholesterin-Flockungstest, die Thymolprobe (NEEFE (48)), die Zinksulfatprobe und andere Eiweißfällungsreaktionen durchgeführt. Die Ergebnisse waren nicht befriedigend. Das ist heute durchaus verständlich, da man zwischenzeitlich durch die klinischen Erfahrungen weiß, daß diese Untersuchungen keineswegs leberspezifisch sind (WILDHIRT (68)).

Mit der Einführung der Zellenzymbestimmung in die klinische Diagnostik der Lebererkrankungen durch WROBLEWSKI 1955 (70, 71, 72) u. DE RITIS 1956 (13) war auch den Blutspendeorganisationen eine relativ spezifische Suchreaktion

in die Hand gegeben. Es handelt sich hierbei um die Transaminasen GOT und GPT.

Erste Versuche, durch die Bestimmung der GOT hepatitiskranke Blutspender zu erfassen, wurden in USA 1959 von BANG et al. (5) und 1960 von OLSEN und SCHLOSS (50, 51) unternommen. Dem folgten umfangreiche Untersuchungen in der Schweiz durch STAMPFLI und Mitarbeiter (64). Sie bestimmten vorwiegend die GPT.

Auch in Deutschland wird etwa seit 1960 die GPT-Bestimmung zum Ausschluß hepatitiskranker Blutspender, besonders in Freiburg, Göttingen, Bremen und Baden-Baden, durchgeführt. Die Einführung der Untersuchung war bisher den einzelnen Blutspende- und Transfusionsdiensten überlassen. Seit dem Chirurgenkongreß in München 1965 sind die Bestrebungen darauf ausgerichtet, die GPT-Bestimmung als obligatorische Untersuchungsmethode bei jeder Blutkonserve einzuführen.

Über den Wert der Transaminasebestimmung zur Erkennung der akuten Hepatitis besteht heute allgemein vonseiten der Klinik vollkommene Übereinstimmung (KALK (36), ERB und SIEDE (15)). Ihre besondere Bedeutung als Suchreaktion besteht darin, daß eine erhöhte Aktivität nicht nur bei der ikterischen Hepatitis, sondern auch bei der anikterischen Hepatitis und schon im Prodromalstadium der ikterischen Hepatitis nachzuweisen ist (WILDHIRT (69)).

Die Brauchbarkeit und Treffsicherheit der Transaminasebestimmung zur Erkennung der chronischen Lebererkrankungen wird dagegen unterschiedlich bewertet.

ERB und SIEDE (15) berichten über normale GOT- und GPT-Werte bei den stationären Prozessen der chronischen Hepatitis und Cirrhose; nur bei hochaktiven Formen sei eine stärkere Aktivitätssteigerung festgestellt worden.

Nach BAIER (4), HORN (33), SCHNEIDERBAUR und RETTENBACHER (62) soll nur in vereinzelten Fällen einer stationären chronischen Hepatitis bzw. Lebercirrhose eine leichte Steigerung der GPT-Aktivität nachzuweisen sein. GROS (22, 23) ist der Ansicht, daß bei der chronischen Hepatitis 25% aller Leberfunktionsproben, einschließlich der Transaminasen, normal ausfallen. Die Untersuchungen von KALLEI (38) ergaben bei jedem vierten Patienten mit einer chronischen Hepatitis und bei jedem fünften Patienten mit einer Lebercirrhose normale Transaminasewerte.

Andere Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen von SCHMIDT (59). Wie aus nachfolgender Tabelle zu ersehen ist, konnte SCHMIDT bei den

subakut-subchronischen Formen der chronischen Hepatitis und Cirrhose in 96% der Enzymbestimmungen und bei den aktiven Formen in 100% erhöhte Transaminasewerte nachweisen.

Tabelle 1. Anstieg der Transaminaseaktivität im Serum bei chronischen Lebererkrankungen

Erkrankungen	GOT		GPT	
	über 12	über 20	über 12	über 20
	mU/ml %	mU/ml %	mU/ml %	mU/ml %
subakut-subchron. Hepatitis	96	47	92	67
mäßig aktive chron. Hepatitis	95	34	91	48
aktive chron. Hepatitis	100	86	100	89
mäßig aktive Cirrhose	98	86	92	28
aktive Cirrhose	100	80	99	80

(620 Patienten) % der Enzymbestimmungen (3831)

(aus: SCHMIDT, F.W.: Enzymbestimmungen zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (1964) S. 615)

Eine Erklärung für die stark divergierenden Untersuchungsergebnisse ist darin zu suchen, daß von den einzelnen Autoren unterschiedliche Höhen der Transaminaseaktivität als Bezugswert für ihre Angaben "normal" benutzt worden sind. Die meisten Untersucher richteten sich nach den Vorschlägen von WROBLEWSKI, der für die GOT (70) als obere Grenze der Normalwerte 40 WrE/ml und für die GPT (71) 35 WrE/ml angab. ERB und SIEDE (15) schreiben von Normalwerten zwischen 10 und 38 WrE/ml. Die Angabe in Wroblewski-Einheiten ist heute nicht mehr üblich. Es wurden Internationale Einheiten eingeführt. Eine Internationale Einheit entspricht einem Umsatz von 1 μ Mol. Substrat pro Minute (25°C). Entsprechend den Empfehlungen der IUB (54) werden die Aktivitäten in mU/ml angegeben; danach beträgt der von WROBLEWSKI angegebene Grenzwert für die GOT 20 mU/ml und für die GPT 17 mU/ml.

Wie aus der Tabelle von SCHMIDT hervorgeht, wurde hier ein Grenzwert von 12 mU/ml berücksichtigt. In dem von den anderen Autoren als "normal" angesehenen Bereich zwischen 12 und 20 mU/ml befinden sich bei der subakut-subchronischen und mäßig aktiven chronischen Hepatitis etwa 45% und bei der aktiven chronischen Hepatitis und Cirrhose etwa 23% der Enzymbestimmungen.

Vorausgehende Ausführungen zeigen, daß die Beantwortung der Frage, ob eine Bestimmung der Transaminasen auch für die Erkennung chronischer Leberkrankter brauchbar sei, wesentlich davon abhängt, welche Aktivitätshöhe als obere Grenze der Norm angesehen wird.

Während der letzten Jahre wurde wiederholt darauf hingewiesen, daß die von WROBLEWSKI vorgeschlagenen Normalwerte zu hoch angesetzt seien. Unabhängig voneinander durchgeführte Untersuchungen der Arbeitskollektive FEISLI, FORSTER, LAUDAHN und SCHMIDT (19) ergaben übereinstimmend, daß im Serum gesunder, beschwerdefreier Personen nur Transaminaseaktivitäten bis maximal 12 mU/ml nachzuweisen waren. PEARSON et al. (52) konnten entsprechende Enzymwerte bei ihren Untersuchungen an gesunden Normalpersonen feststellen. PRIMAVESI und ZAHN (53) fanden bei der Bestimmung der Transaminaseaktivität im Serum von Schülerinnen der Lehranstalt für med.techn.Assistentinnen, Gelsenkirchen, Werte, die weit unter dem von WROBLEWSKI angegebenen Normalbereich lagen.

Für das Transfusionswesen ist die Frage der Normalwerte seit den Veröffentlichungen von CREUTZFELDT (9, 11) über die mögliche Virämie bei chronisch Leberkranken zu einem aktuellen praktischen Problem geworden.

Die Problematik besteht darin, daß einerseits die zur Zeit als optimal bekannten Sicherheitsmaßnahmen zur Verhütung der Transfusionshepatitis eingehalten werden müßten, andererseits aber diese Maßnahmen mit einem nicht unerheblichen Verlust an Blutspendern bzw. Blutkonserven verknüpft sein können.

Würde man einen Normalwert von 20 mU/ml als Grenzwert bei der Auswahl von Blutspendern berücksichtigen, so bestünde die Gefahr, chronisch Leberkranke zu übersehen, da bei ihnen Werte zwischen 12 und 20 mU/ml gefunden werden können. Es wäre darum angezeigt, bei der Auswahl von Blutspendern und bei der Ausgabe von Blutkonserven einen Grenzwert von 12 mU/ml festzusetzen.

Die Auswirkungen dieser schärferen Selektion aufgrund eines strengeren Nor-

malwertes hat HAUSSMANN (31) in seinem Referat auf der Sitzung der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion vom 26.10.1965 dargelegt:

Von 152 972 Gelegenheitsblutspendern müßten bei einem Grenzwert GPT von:

11,9 mU/ml Blutspenden von 23.225 Spendern = 15,2 %

16,9 mU/ml " " 10.868 " = 7,1 %

19,9 mU/ml " " 7.236 " = 4,7 %

ausgeschieden werden.

Während der letzten Jahre wurde nach einer Zusammenstellung von CREUTZFELDT (10) bei der Auswertung der GPT-Bestimmung im Serum von Blutspendern in den Blutspendediensten Bern, Freiburg i.Br., Arnheim, Los Angeles, Göttingen, Springe, Baden-Baden und München ein oberer Grenzwert von 20 mU/ml zugrunde gelegt. Nach den Vorschlägen von MAURER (45) auf dem Chirurgenkongreß 1965 sollen keine Blutkonserven ausgegeben werden, bei denen eine GPT-Aktivität über 17 mU/ml nachgewiesen worden ist. Angaben über eine durchgeführte Selektion der Blutspender bzw. der Blutkonserven unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 12 mU/ml bestehen zur Zeit in der Literatur nicht.

Aufgrund klinischer Erfahrungen kann bei Transaminaseaktivitäten zwischen 12 und 20 mU/ml nicht nur eine chronische Lebererkrankung vorliegen, sondern diese Werte werden ebenfalls bei der Fettleber ohne entzündliche Beteiligung (ERB und SIEDE (15), GROS, H.(24), SCHMITT und PIPPIG (61), LINDNER (43) und andere) und auch bei einer flüchtigen Mitbeteiligung der Leber im Rahmen anderer Organerkrankungen (SCHMIDT (58)) gefunden.

Die Möglichkeit, daß bei den Blutspendern eine Leberverfettung vorliegt, ist groß, da sie als mögliche Folgeerscheinung unseres heutigen Wohlstandes außerordentlich verbreitet ist und etwa 20% der Lebererkrankungen ausmacht (KNICK (39), THALER (65)). Bezüglich der Transfusion bestehen bei einer Leberverfettung ohne entzündliche Beteiligung sowohl vonseiten des Empfängers als auch des Spenders keinerlei Bedenken. Wenn es daher gelänge, Hinweise für das Vorliegen einer Fettleber zu erhalten, so wäre der Verlust an Blutkonserven trotz eines Grenzwertes von 12 mU/ml wesentlich zu verringern.

Wir stellten uns darum bei dieser Arbeit die Fragen:

1. Ist es möglich, bei Transaminasewerten zwischen 12 und 20 mU/ml durch eine zusätzliche Enzymbestimmung Hinweise für das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung zu erhalten?
2. Wie kann man aus dem Gros der chronischen Lebererkrankungen die bezüglich des Blutspendens ungefährlichen Fettlebern herausfinden und so die

Einbuße an Konserven mit möglichst geringem Risiko vermindern?

Bei der Überlegung, durch welche zusätzliche Enzymbestimmung man evtl. nähere Anhaltspunkte für das Vorliegen chronischer Lebererkrankungen gewinnen könne, gingen wir davon aus, daß der Aussagewert der einzelnen Zellenzyme entsprechend ihrer Lokalisation in der Zelle unterschiedlich ist. Auf den großen diagnostischen Wert der Bestimmung von Enzymen, die innerhalb der Zelle in verschiedenen Räumen lokalisiert sind, wurde von HARTMANN (29), NEUMEISTER und OTTO (49), GERLACH (20), BRAND (7), HAUG und GROSS (30) und AMELUNG (2) hingewiesen.

Die Transaminasen GOT und GPT sind beides Zellenzyme, die zu den Hauptkettenenzymen des intrazellulären Stoffwechsels zählen. Bei den Zellschäden treten sie entsprechend ihrem Konzentrationsgefälle relativ leicht aus der Zelle aus. Sie unterscheiden sich durch ihre verschiedene Lokalisation innerhalb der Zelle. Die GPT ist praktisch allein im zytoplasmatischen Raum lokalisiert, und wie die Erfahrungen der Enzymologen beweisen, verläßt sie schon bei geringen Leberschädigungen die Zelle.

Die GOT dagegen läßt sich sowohl in den Mitochondrien als auch im Zytoplasma nachweisen. Sie könnte uns auch über schwerere Zellschäden, die zur Zellerstörung der Mitochondrien geführt haben, Auskunft geben, wenn es gelänge, sie nach ihrer Herkunft aus dem Zytoplasma und den Mitochondrien, d.h. in ihre Isoenzyme zu differenzieren. Das ist durchaus möglich, aber ein relativ umständliches Verfahren, das als Routineuntersuchung vorläufig nicht in Frage kommt. Sucht man dagegen nach einem Enzym, das eine von der GPT sehr abweichende Lokalisation in der Leberzelle hat, so bietet sich die GLDH an. Sie ist ausschließlich in den Mitochondrien und hier in leicht löslicher Form vorhanden.

Erfahrungen mit der Bestimmung der GLDH liegen bereits vor. So fanden FILIPPA (17, 18), SCHMIDT (57), FORSTER und LANDOLT (19) einen zu den Transaminasen relativ hohen Anstieg der GLDH-Aktivität im Serum beim akuten dystrophischen Schub im Verlauf von chronischen Leberentzündungen und auch bei der aktiven Cirrhose und bei der aktiven chronischen Hepatitis.

Bis heute noch ungeklärt ist der besonders hohe relative Anstieg der GLDH-Aktivität beim frischen extrahepatischen Verschlußikterus.

Da die GLDH im Vergleich zu den übrigen Organen in der Leber eine um Größenordnungen höhere Aktivität besitzt, kann man sie als relativ organspezifisch bezeichnen. Schon eine niedrige, im Serum nachweisbare Aktivität darf als Ausdruck einer Schädigung der Leber angesehen werden.

Es war darum naheliegend, neben der Bestimmung der Transaminasen auch die Messung der Aktivität der GLDH im Serum als eines relativ leberspezifischen Enzyms durchzuführen. Wir untersuchten dabei besonders die Frage, inwieweit die GLDH eine nähere Aussage über die Aktivitätsbereiche der Transaminasen zwischen 12 und 20 mU/ml erlaubt.

MATERIAL

Es wurde das Serum von 813 Personen, und zwar von 650 Blutspendern der Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz, 131 Patienten der Staatlichen Kurklinik Bad Ems und 32 Patienten mit laparoskopisch gesicherter Lebererkrankung aus der II. Med. Klinik der Universitätskliniken Mainz untersucht.

Die Auswahl der Blutspender erfolgte nach keinen besonderen Kriterien, sondern täglich wurden einige Spender entsprechend der Reihenfolge ihres Kommens zu einer Untersuchung aufgefordert. Dabei wurde eine Anamnese in bezug auf Magen-, Darm- oder Lebererkrankungen, auf Kriegsgefangenschaft bzw. Dystrophie, auf Alkoholgenuß und auf Hepatitis innerhalb der Umgebung erhoben und die Enzyme bestimmt. Wurden pathologische Enzymwerte gefunden, oder war aufgrund der Anamnese ein Verdacht für das Vorliegen einer Lebererkrankung gegeben, so wurde der Spender zu einer Kontrolluntersuchung morgens nüchtern einbestellt. Neben der Kontrolle der Enzyme GOT, GPT und GLDH wurde dann die Untersuchung durch die Bestimmung des Bilirubins im Serum und der Anfertigung eines Elektropherogramms erweitert. Konnten dabei Abweichungen von der Norm festgestellt werden, so überwiesen wir die Blutspender zur klinischen Untersuchung in die II. Med. Poliklinik der Universitätskliniken Mainz.

Die dort gestellten Diagnosen gründen sich auf eine klinische Untersuchung mit Verlaufsbeobachtung, auf eine umfassende Laboruntersuchung, wie u.a. Bromsulphaleinretention, Elektrophorese, Bestimmung der alkalischen Phosphatase, des Prothrombins, der GOT, GPT, MDH⁺, LDH⁺, SDH⁺, des Bilirubins im Serum, des Serum-Eisens, des Serum-Kupfers, der quantitativen Haptoglobinbestimmung, des Cholesterins, der β -Lipoproteide, der üblichen Urinuntersuchungen und z.T. auf eine röntgenologische Darstellung der Gallenwege und auf das Ergebnis der Laparoskopie mit dem histologischen Befund. Aufgrund der uns mitgeteilten Diagnosen schlugen wir den Spendern eine hausärztliche Behandlung vor. Wir bestellten sie auch dann zu einer laufenden

Kontrolle der Transaminasewerte und der GLDH-Aktivität ein, wenn sie wegen einer festgestellten Lebererkrankung als Blutspender ausscheiden mußten. Die hier zusammengestellten Untersuchungen umfassen einen Zeitraum von 14 Monaten.

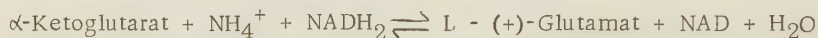
Für die Einführung in die Methodik der GLDH-Bestimmung und für die laufende Kontrolle unserer Befunde sind wir Herrn Prof. Bopp, Staatl. Kurklinik Bad Ems, sehr verbunden und zu Dank verpflichtet.

METHODIK

Bei der Erstuntersuchung hatten die Spender meistens vor der Blutentnahme schon etwas gegessen, aber alle Kontrolluntersuchungen der Blutspender, auf die allein sich nur unsere Aussagen beziehen, und die Blutentnahmen bei den stationären Patienten erfolgten morgens nüchtern.

Das Blut wurde innerhalb von 1-2 Stunden bei 3.000 U/min. 15 Min. lang zentrifugiert. Bis zur Aufarbeitung bewahrten wir das Serum 2-14 Stunden lang im Kühlschrank bei + 4°C auf.

Die Glutamat-Dehydrogenase katalysiert die Reaktion:



Das Gleichgewicht liegt auf der Seite der Aminosäurebildung.

Die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase katalysiert die Reaktion:



Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase katalysiert die Reaktion:



Die Aktivität der Enzyme GOT, GPT und GLDH wurde bei 366 nm und 25°C im Fotometer Eppendorf gemessen und in mU/ml angegeben.

Die Bestimmung der Enzyme GLDH, GOT und GPT erfolgte im UV-Test mit den Test-Reagenzien der Firma Boehringer & Soehne, Mannheim-Waldhof. (GLDH TC-Y Artikel Nr. 15971, GOT TC-A Artikel Nr. 15971, GPT TC-H Artikel Nr. 15978)

ERGEBNISSE

Unser Gesamtmaterial umfaßt 2 158 Enzymbestimmungen bei 813 Probanden. Von diesen 813 Probanden konnten 292 einer klinischen bzw. poliklinischen Durchuntersuchung zugeführt werden. Unsere folgenden Aussagen erstrecken sich allein auf diesen klinisch untersuchten und über längere Zeit beobachteten Personenkreis.

Bei den Untersuchungen ergaben sich zwei Gruppen, nämlich solche, die lebergesund waren ($n = 110$) und solche, bei denen eine Lebererkrankung ($n = 174$) diagnostiziert wurde. Bei 8 Probanden war zum Zeitpunkt dieser Zusammenstellung die Diagnose noch nicht geklärt.

Die Diagnose einer Lebererkrankung stützt sich auf die eingangs erwähnten Untersuchungen (siehe Seite 10 und 11).

In 44 Fällen konnte die Diagnose durch histologische Untersuchung des Leberpunktates und Laparoskopie gesichert werden.

In Abbildung 1 und Abbildung 2 sind die Häufigkeitsverteilungen der Aktivitätshöhe der Enzyme GOT und GPT im Serum bei Lebergesunden und bei Leberkranken gegenübergestellt worden. Die Werte der einzelnen Aktivitätshöhen wurden logarithmiert. Im logarithmischen Maßstab wurde dann eine Klasseneinteilung vorgenommen und die Häufigkeiten der Bestimmungswerte in den einzelnen, im logarithmischen Maßstab äquidistanten Klassen, festgestellt. Rücktransformiert in die Ausgangsskala, ergeben sich folgende Klassengrenzen für die GOT und die GPT:

2,57 bis unter	4,29	mU/ml Serum
4,29 "	7,17	" "
7,17 "	11,99	" "
11,99 "	20,04	" "
20,04 "	33,49	" "
33,49 "	55,97	" "
55,97 "	93,54	" "
93,54 "	156,32	" "
156,32 "	261,22	" "
261,22 "	436,52	" "
436,52 "	729,46	" "

Um eine eindeutige Zuordnung zu gewährleisten, werden die Klassengrenzen mit zwei Kommastellen angegeben.

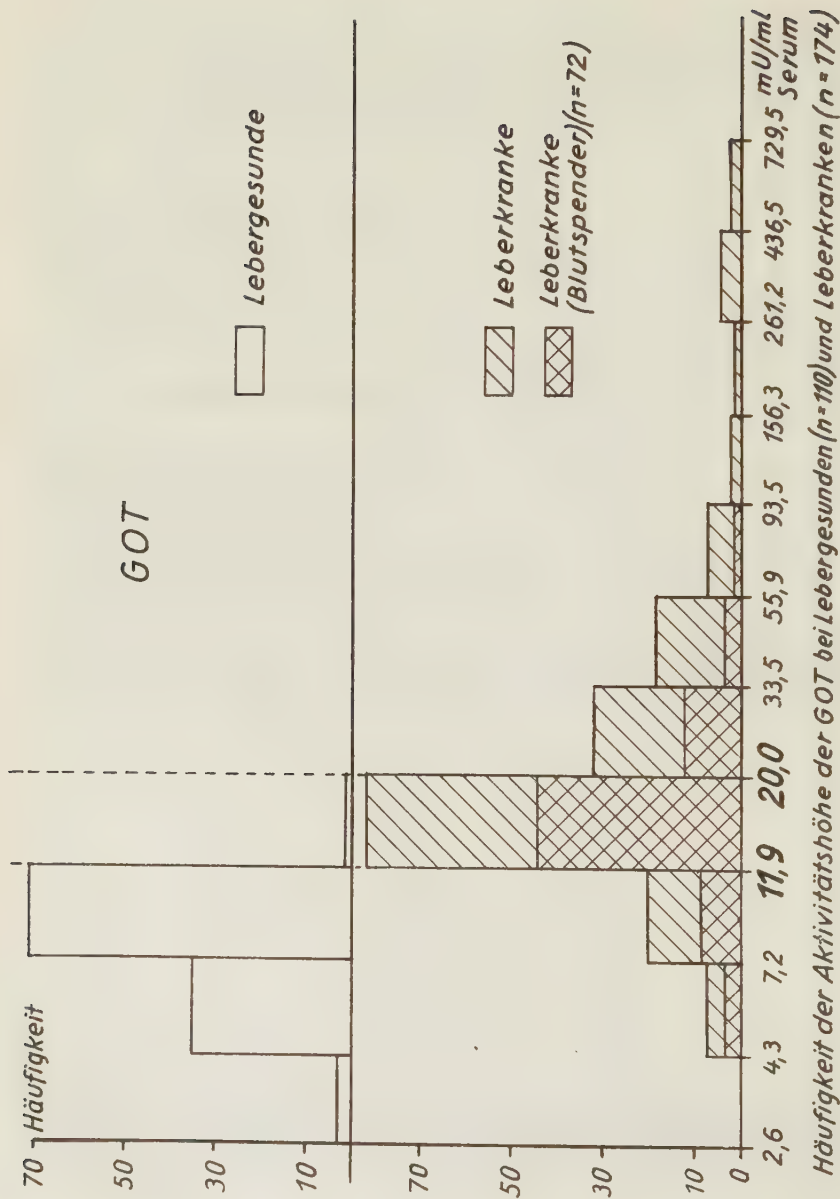


Abb.1

Häufigkeit der Aktivitätshöhe der GOT bei Lebergesunden ($n=110$) und Leberkranken ($n=174$)

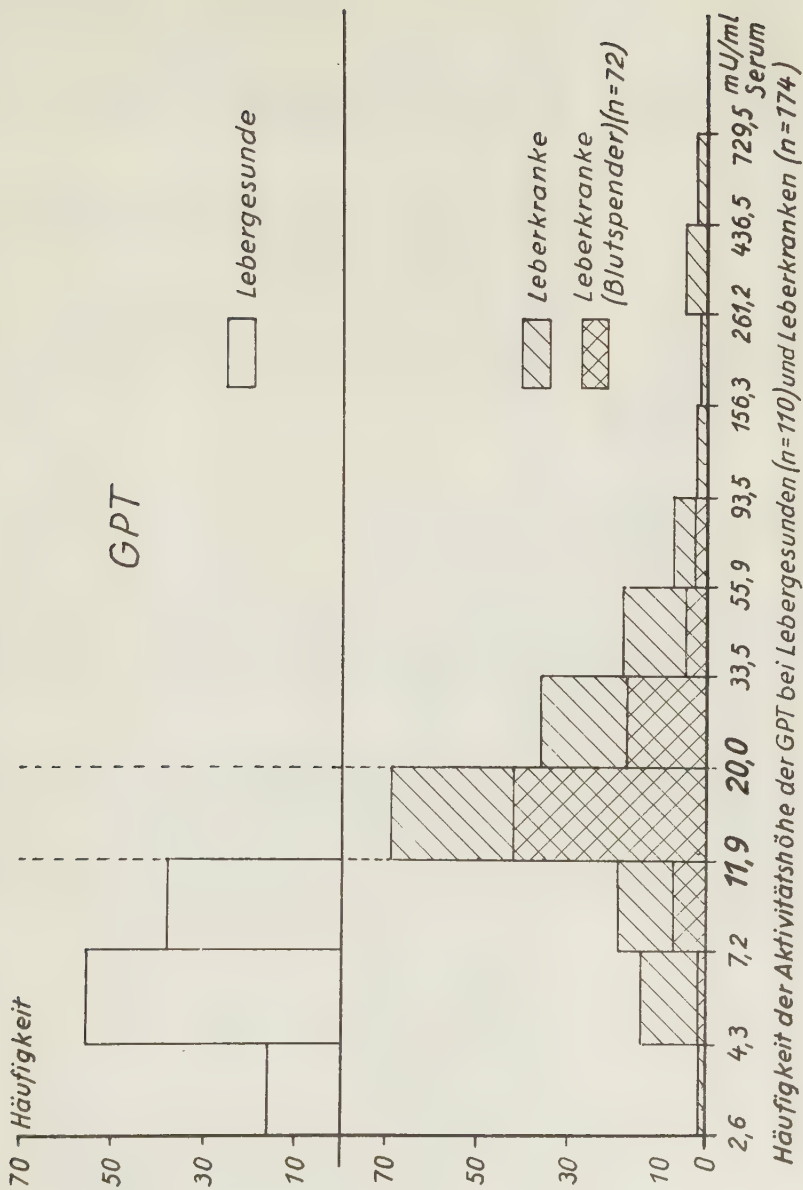


Abb. 2

Häufigkeit der Aktivitätshöhe der GPT bei Lebergesunden (n=110) und Leberkranken (n=174)

Die in der Literatur besonders diskutierte Klasse zwischen 12 und 20 mU/ml ist in der Zeichnung markiert und entspricht einer Klasse unserer Häufigkeitsverteilung. Damit sind drei für die Diagnostik besonders interessante Aktivitätsbereiche gekennzeichnet; nämlich unter 12 mU/ml, zwischen 12 und 20 mU/ml und über 20 mU/ml. Zahlenmäßig ergeben sich entsprechend den Abbildungen 1 und 2 für die Lebergesunden und für die Leberkranken folgende Verteilungen auf diese drei Bereiche:

Tabelle 2 Häufigkeit der Aktivitätshöhe der GOT und GPT im Serum von Lebergesunden (n = 110) und Leberkranken (n = 174) in den angegebenen Bereichen

Transaminasen		unter 12 mU/ml	12-20 mU/ml	über 20 mU/ml	insgesamt
GOT	Lebergesunde	108	2	-	110
	Leberkranke	27	78	71	174
GPT	Lebergesunde	110	-	-	110
	Leberkranke	34	69	77	174

Wie aus der graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilungen und der Tabelle 2 ersichtlich ist, liegen die Werte der Lebergesunden fast ausschließlich unter 12 mU/ml, die der Leberkranken über 20 mU/ml und in dem Bereich zwischen 12 und 20 mU/ml.

Entsprechend der Gegenüberstellung der Aktivitätshöhe der Transaminasen bei Lebergesunden und Leberkranken wurde die Höhe der Aktivität der GLDH in gleicher Weise in Abbildung 3 dargestellt. Im logarithmischen Maßstab wurden Klasseneinteilungen vorgenommen; die Klassengruppen in der ursprünglichen Skala sind:

0,21 - 0,45	mU/ml Serum
0,45 - 0,97	" "
0,97 - 2,08	" "
2,08 - 4,46	" "
4,46 - 9,55	" "
9,55 - 20,41	" "
20,41 - 43,65	" "

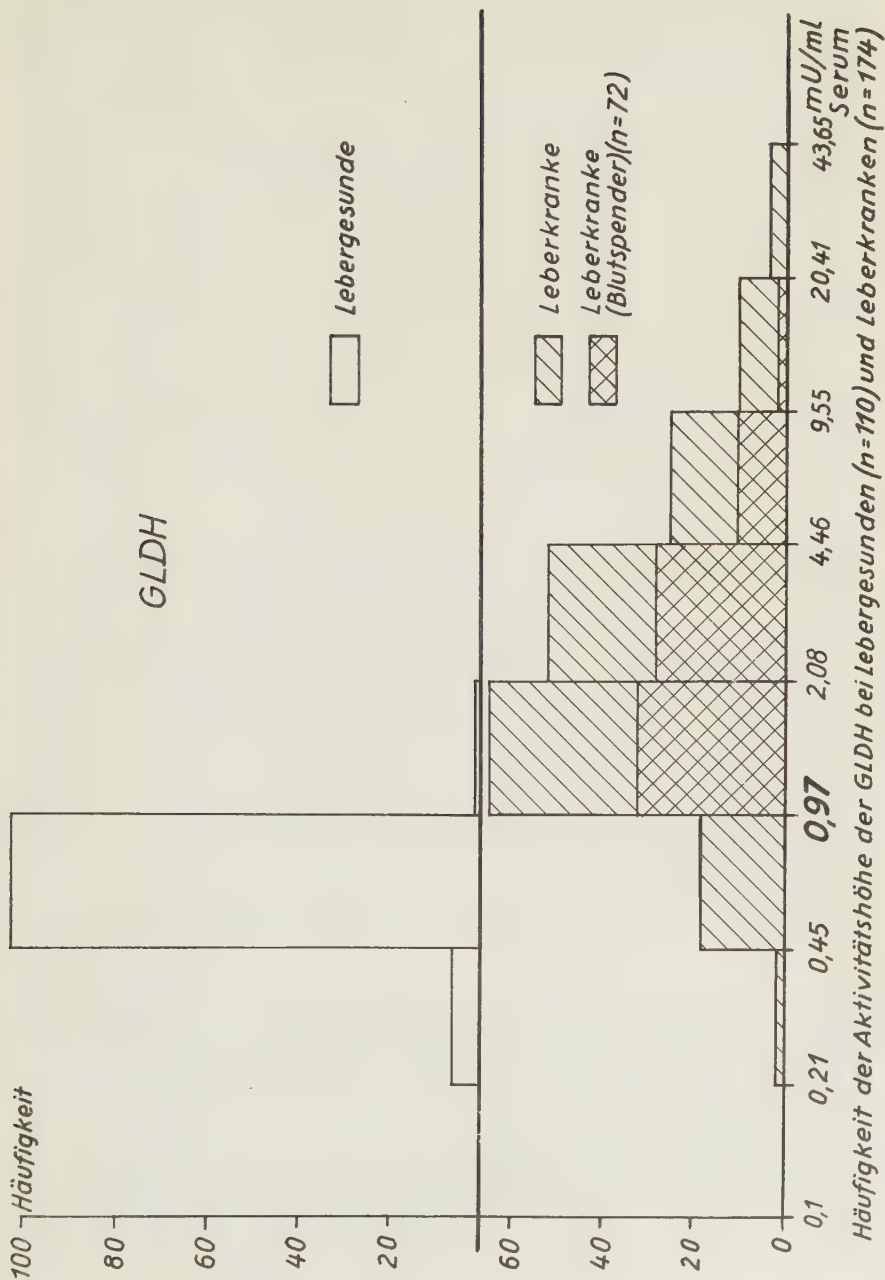


Abb. 3

Häufigkeit der Aktivitätshöhe der GLDH bei Lebergesunden (n=110) und Leberkranken (n=174)

Der Wert 0,97 mU/ml, der in der Literatur als Grenzwert zwischen Lebergesunden und Leberkranken angegeben wird, ist in der Zeichnung kenntlich gemacht worden. Bis auf einen Fall wurden bei den Lebergesunden nur Werte unter 0,97 IE festgestellt.

Bei 157 Personen von 174 Leberkranken ließen sich Aktivitäten nachweisen, die über 0,97 mU/ml lagen. Bei den restlichen 17 Personen lagen die Werte unter 0,97 mU/ml. Es fällt auf, daß bei den Lebergesunden die Häufigkeitsverteilungen der GOT und der GPT an der Grenze von 11,9 IE und bei der GLDH an der Grenze von 0,97 IE nach oben fast vollständig abgeschnitten sind. Diese Erscheinung ist mit einer biologischen Verteilung schwerlich in Einklang zu bringen. Sie muß wohl als ein Effekt der Diagnosestellung angesehen werden, indem Fälle mit höheren GOT- und GPT-Werten als 12 IE eingehender klinisch untersucht worden sind. Im Interesse einer hohen diagnostischen Sicherheit wurden bezüglich des Ausschlusses von Leberkrankheiten diese Fälle unter Umständen aufgrund der gleichen Kriterien (GOT, GPT über 12 mU/ml, GLDH über 0,97 IE) nicht zu den Gesunden gezählt.

Es ist darauf hinzuweisen, daß bei dem vorliegenden Trennproblem der Unterscheidung von Gesunden und Kranken gerade an dieser Stelle im Ausgangsmaterial ein gewisser Zirkelschluß vorliegt, der sich aber nicht hat vermeiden lassen. Es handelt sich hierbei um das allgemeine Problem des statistischen Ansatzes zur Bewertung von diagnostischen Kriterien in den Fällen, in denen nicht durch eine davon unabhängige Art und Weise (wie z.B. Sektion, Laparoskopie, Blindpunktion) die eindeutige Diagnosestellung möglich ist. Eine Laparoskopie bzw. Blindpunktion war selbstverständlich ohne begründeten Verdacht für das Vorliegen einer Lebererkrankung den Blutspendern nicht zumutbar. Damit war auch die Anwendung eines statistischen Trennverfahrens, welches in diesem Falle bei allen untersuchten Personen eine histologische Diagnose zur Voraussetzung gehabt hätte, nicht sinnvoll, so daß wir von der Errechnung einer linearen Trennfunktion (Diskriminanzanalyse) Abstand genommen haben.

Obgleich es sich bei der Verteilung der GOT, GPT und der GLDH bei den Gesunden wahrscheinlich um abgeschnittene Verteilungen handelt, so ist doch sichtbar, daß demgegenüber die Enzym-Aktivitäten der Kranken zu höheren Werten verschoben sind. Dasselbe zeigt zahlenmäßig die Tabelle 2.

Von den 174 Probanden, bei denen eine Lebererkrankung festgestellt wurde, waren 72 Blutspender. Die Aktivitätsverteilung der Blutspender ($n = 72$) unter den Leberkranken ($n = 174$) ist auf den Abbildungen 1, 2 und 3 durch doppelte Schraffierung hervorgehoben worden.

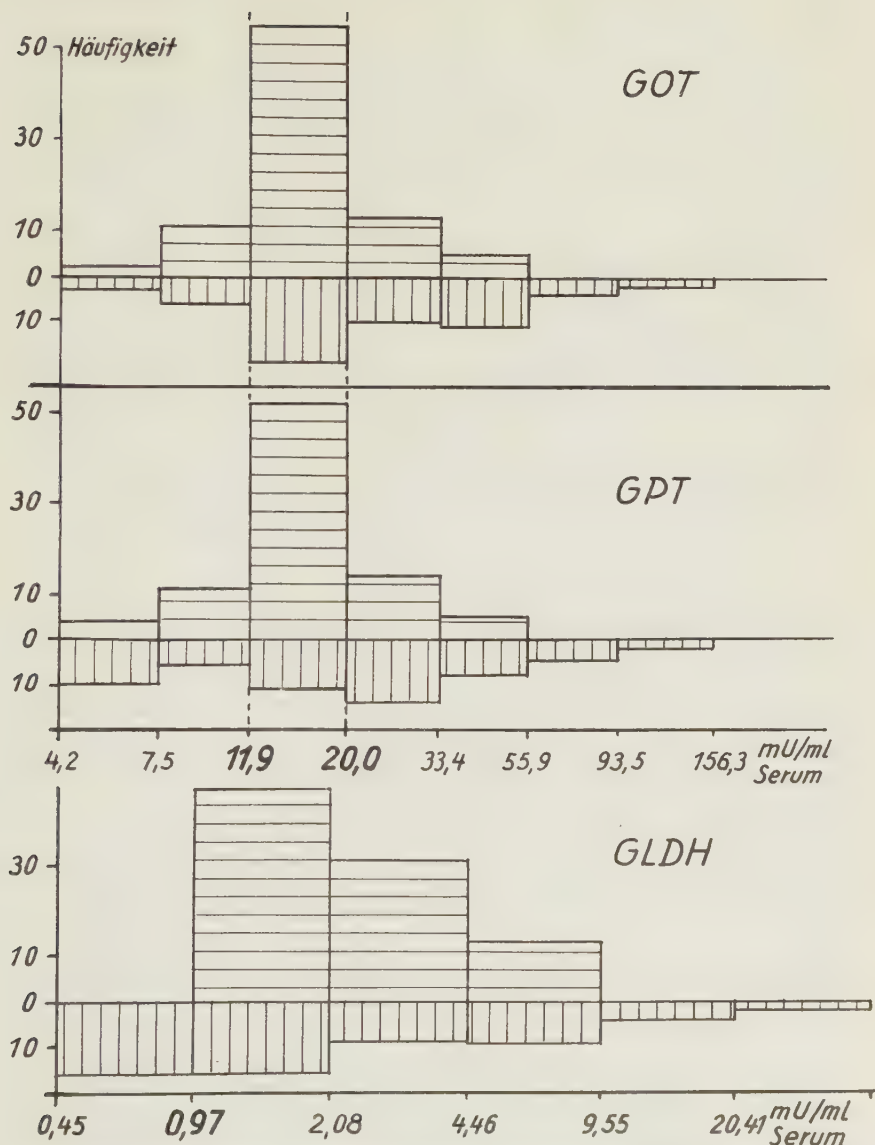
Tabelle 3 bringt eine nähere Differenzierung der Leberkranken in verschiedene Krankheitsgruppen. Die Bezeichnung des Aktivitätsgrades bei den chronischen Lebererkrankungen gründet sich auf die klinischen Diagnosen, die zum größten Teil histologisch gesichert sind.

Tabelle 3 Art der Lebererkrankungen bei 174 Probanden

Diagnose	Zahl der Krankheitsfälle			
	Nicht-blut-spender	Blut-spender	insgesamt	
Chron. Hepatitis	22	6	28	davon: inaktiv 3 mäßig aktiv 18 aktiv 7
Lebercirrhose	29	Ø	29	davon: inaktiv 3 mäßig aktiv 19 aktiv 5 inaktive Praecirrhose 2
akute Hepatitis	8	2	10	davon: ikterisch 9 anikterisch 1
Fettleber	24	62	86	davon: mit Diabetes 11
Sonst. Diagnosen	19	2	21	

Unter "Sonstigen Diagnosen" sind eine Hämochromatose mit Hämosiderose der Leber, chronische Stauungsinduration der Leber bei Herzinsuffizienz (n = 10), eine anaplastisches solides Carzinom, entzündliche Leberparenchyimbeteiligung bei ascendierender Cholangitis (n = 6) und bei subakuter Pankreatitis (n = 1) zusammengefaßt worden.

Bei der Übersicht in Tabelle 3 fällt auf, daß die hierbei erfaßten Blutspender besonders häufig die Diagnose Fettleber aufweisen.



Häufigkeitsverteilung der Aktivitätshöhe der GOT, GPT und GLDH bei Fettleber (▨) ($n=86$), chron. Hepatitis und Cirrhose (▤) ($n=57$)
Abb. 4

Den verschiedenartigen Lebererkrankungen entsprechend sollte auch die Verteilung der Höhe der Aktivität bei den einzelnen Enzymen Unterschiede aufweisen (SCHMIDT (58)).

In Abbildung 4 ist darum die Häufigkeitsverteilung der Aktivitätshöhe der GOT, GPT und der GLDH bei der Fettleber, der chronischen Hepatitis und der Lebercirrhose gegenübergestellt worden. Aus Gründen der besseren Übersicht wurden dabei die chronische Hepatitis und die Cirrhose unter einem gemeinsamen Signum dargestellt.

Aus Abbildung 4 geht hervor, daß eine Aktivität der GOT und der GPT bei der Fettleber von 4,2 - 55,6 mU/ml mit einem Maximum zwischen 12 und 20 mU/ml nachgewiesen werden konnte. Bei 86 Fettlebererkrankungen lagen die Enzymaktivität der GOT in 64% der Fälle und die der GPT in 60% der Fälle zwischen 12 und 20 mU/ml. Einen signifikanten Unterschied zwischen der durchschnittlichen Höhe der Aktivitäten der GOT und der GPT konnten wir bei der Fettleber nicht feststellen.

Die nachgewiesene Aktivität der GLDH bei der Fettleber umfaßt einen Bereich zwischen 0,97 und 9,5 mU/ml; der Gipfel der Verteilung liegt dabei zwischen 0,97 und 2,08 mU/ml.

Im Gegensatz zur Fettleber ist das Aktivitätsspektrum der Enzyme bei der chronischen Hepatitis und der Cirrhose weiter auseinandergezogen. Es weist in unserem Material für die GOT und die GPT Werte von 4,2 bis 156,3 mU/ml und für die GLDH von 0,45 bis 24,8 mU/ml auf. Diese differenten Werte sind dadurch zu erklären, daß in der Gruppe der chronischen Hepatitis und Cirrhose sowohl inaktive als auch hochaktive Verlaufsformen zusammengefaßt worden sind; dabei liegt in unserem Material das überwiegende Schwergewicht bei den mäßig aktiven Formen. Der Gipfel der Verteilung bei der GOT ist gegenüber der GPT etwas nach links verschoben und befindet sich zwischen 12 und 20 mU/ml. Von 57 Fällen mit chronischer Hepatitis oder Lebercirrhose fanden sich bei 31% eine GOT- und bei 20% eine GPT-Aktivität in diesem Bereich.

Das Maximum der Häufigkeitsverteilung der GLDH bei den chronischen Hepatitiden und Cirrhosen liegt niedriger als bei der Fettleber und umfaßt den Bereich von 0,45 bis 2,08 mU/ml.

Bei der akuten Hepatitis lag die Aktivitätshöhe der GOT und der GPT im Serum in den verschiedenen Wochen der Erkrankung zwischen 844,4 und 25,5 mU/ml und die der GLDH zwischen 14,3 und 2,92 mU/ml.

Auf eine zeichnerische Darstellung der Häufigkeitsverteilung wurde bei der akuten Hepatitis bewußt verzichtet, da es sich um Aktivitätsbereiche han-

delt, die allgemein als pathologisch anerkannt werden und in der Literatur wiederholt in vorliegender Konstellation beschrieben worden sind.

Im Hinblick auf die Thematik der Grenzwerte erschien es uns hingegen wichtig, die Relation der Enzyme zueinander in den unteren Aktivitätsbereichen graphisch darzustellen. Dabei beschränkten wir uns aus zeichentechnischen Gründen auf die Wiedergabe der Werte bei der chronischen Hepatitis, der Lebercirrhose, der Fettleber und der akuten Hepatitis bis zu einer Transaminaseaktivität von 100 mU/ml.

Die chronische Hepatitis und die Cirrhose wurden wie auf der Abbildung 3 unter einem gemeinsamen Zeichen zusammengefaßt. Die gegenseitige Beziehung der Aktivitätshöhe der GLDH mit der GOT wurde in Abbildung 5 und die der GLDH mit der GPT in Abbildung 6 im doppellogarithmischen Netz dargestellt. Der Aktivitätsbereich der GPT bzw. GOT zwischen 12 und 20 mU/ml ist wie in Abbildung 1 und 2 durch zwei parallel zur Ordinate verlaufende Gerade markiert worden, so daß die Bereiche unter 12 mU/ml, zwischen 12 und 20 mU/ml und über 20 mU/ml voneinander getrennt sind. Durch eine Waagerechte, die durch die GLDH-Aktivität 1 mU/ml verläuft, erfolgt eine weitere Unterteilung dieser Bereiche, so daß eine Aufgliederung in sechs Felder entstand.

In den Abbildungen 5 und 6 fällt auf, daß sich in den Feldern unter 1 mU/ml GLDH Fälle von chronischer Hepatitis und Cirrhose mit sehr unterschiedlichen Transaminasewerten befinden. Weiter oben wurde schon einmal im Zusammenhang mit der Abbildung 4 darauf hingewiesen, daß die Höhe des Enzymspiegels im Serum bei den chronischen Lebererkrankungen wesentlich davon abhängt, welchen Aktivitätsgrad die Erkrankung aufweist.

Aus diesem Grunde wurden die in den Abbildungen 5 und 6 wiedergegebenen Ergebnisse durch Tabellen vervollständigt, in denen die chronische Hepatitis und Cirrhose nach ihrem Aktivitätsgrad näher bezeichnet worden sind. Die Sechsfeldereinteilung der Abbildungen wurde auch bei den Tabellen eingehalten. Fälle von chronischer Hepatitis und Cirrhose mit einem GLDH-Wert unter 1 mU/ml oder bei denen entweder eine GOT- oder eine GPT-Aktivität unter 20 mU/ml nachgewiesen worden war, erhielten eine Ziffer. Durch diese Kennzeichnung der einzelnen Fälle sollte eine Vergleichsmöglichkeit der Abbildungen untereinander und der Abbildungen mit den Tabellen geschaffen werden. Die auf den Abbildungen nicht dargestellten Erkrankungen mit Transaminasewerten über 100 mU/ml wurden mit in die Tabellen aufgenommen.

In den Abbildungen 5 und 6 erkennt man, daß die Fettleber nur bei GLDH-Werten über 1 mU/ml zu finden ist. Weiter geht daraus hervor, daß durch die alleinige Bestimmung der Transaminasen, wenn man nur Werte über 20 mU/ml als Hinweis für eine Lebererkrankung angesehen hätte, von 86 Fettlebererkrankungen 65 Fälle, das sind 76%, nicht erfaßt worden wären. Bei einem angenommenen Grenzwert von 12 mU/ml wären es bei der GOT nur noch 10 und bei der GPT nur noch 13 Fälle, d.h. 14% bzw. 15%.

Im Bereich unter 1 mU/ml GLDH und unter 12 mU/ml GOT bzw. GPT befinden sich chronische Lebererkrankungen, bei denen wegen ihrer Inaktivität keine erhöhten Enzymaktivitäten im Serum nachgewiesen werden konnten.

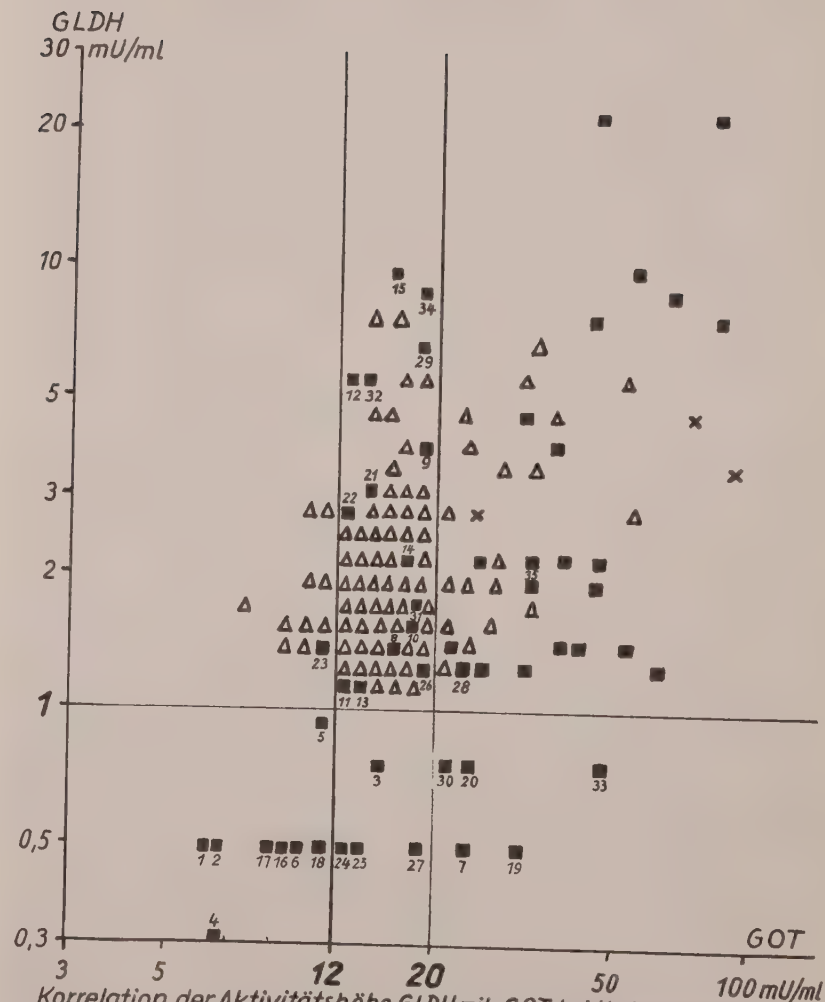
Von 57 chronischen Lebererkrankungen wiesen 19 (31%) eine GOT- und 11 (20%) eine GPT-Aktivität auf, die im Bereich zwischen 12 und 20 mU/ml liegt. Bei der GOT befanden sich davon 15 Fälle im Bereich über 1 mU/ml GLDH-Aktivität und bei der GPT 9 Fälle.

Jenseits des Transaminasewertes 20 mU/ml findet man aktive und mäßig aktive Verlaufsformen der chronischen Hepatitis und Cirrhose, außerdem Fälle von akuter Hepatitis und Fettlebererkrankungen, die als "Fettleber mit Secundärentzündung" diagnostiziert worden sind.

Bei 5 Fällen von 57 chronischen Lebererkrankungen wurde trotz der Transaminaseaktivität über 20 mU/ml nur eine GLDH-Aktivität unter 1 mU/ml gemessen.

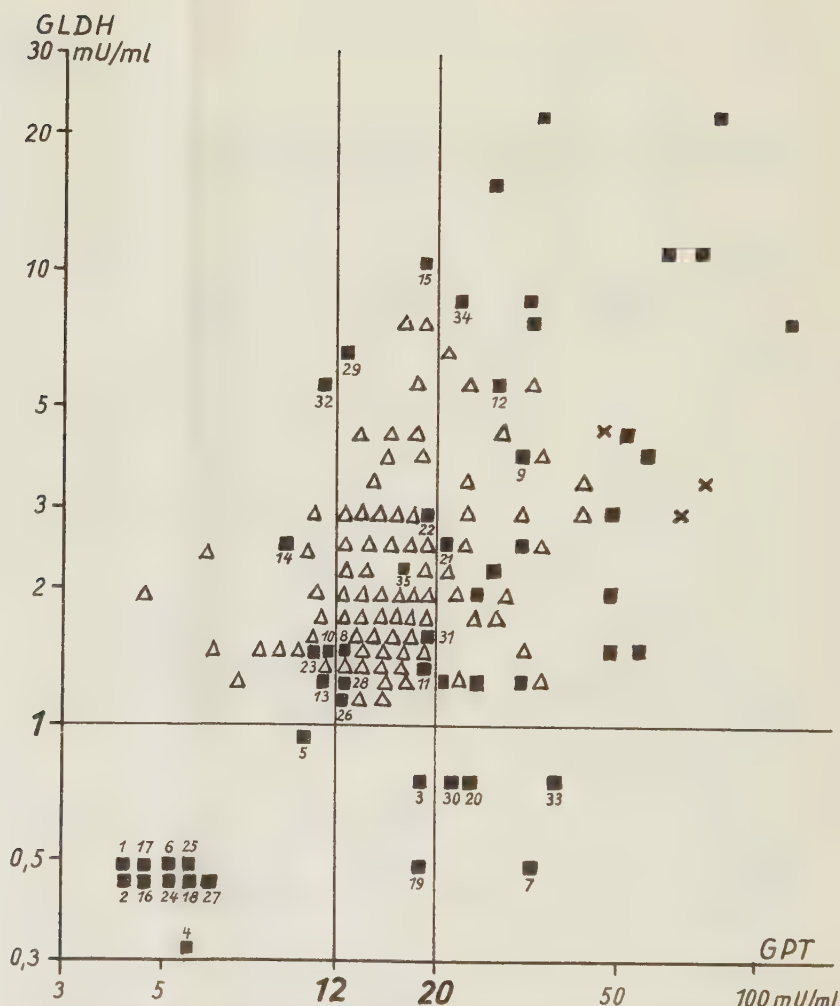
Tabelle 4 Korrelation der Aktivitätshöhe GLDH mit GOT bei 153 Leberkranken (Ergänzung zur Abbildung 5)

GLDH 1-30 mU/ml	1 mäßig aktive Cirrhose (23)	9 mäßig aktive Cirrhosen (9, 12, 21, 22, 26, 29, 31, 32, 34)	2 mäßig aktive Cirrhosen (28, 35)
		6 mäßig aktive chron. Hepa- titis (8, 10, 11, 13, 14, 15)	5 aktive Cirrhosen
	10 Fettleber	55 Fettleber	10 mäßig aktive chron. Hepatitis
			7 aktive chron. Hepatitis
			21 Fettleber
			10 akute Hepatitis
unter 1 mU/ml	3 inaktive Cirrhosen (16, 17, 18)	3 mäßig aktive Cirrhosen (24, 25, 27)	4 mäßig aktive Cirrhosen (19, 20, 30, 33)
	3 inaktive chron. Hepa- titis (1, 2, 4)	1 mäßig aktive chron. Hepa- titis (3)	1 mäßig aktive chron. Hepa- titis (7)
	2 inaktive Praecirrhosen (5, 6)		
GOT mU/ml	unter 12	12 - 20	über 20



Korrelation der Aktivitätshöhe GLDH mit GOT bei Unterscheidung der Fälle mit Fettleber Δ ($n=86$), akuter Hepatitis $\times$ ($n=10$), chron. Hepatitis und Cirrhose $\blacksquare$ ($n=57$)

Abb. 5



Korrelation der Aktivitätshöhe GLDH mit GPT bei Unterscheidung
der Fälle mit Fettleber Δ ($n=86$), akuter Hepatitis $\times$ ($n=10$),
chron. Hepatitis und Cirrhose $\blacksquare$ ($n=57$)

Abb. 6

In den folgenden Abbildungen 7 und 8 ist versucht worden, die Relation der GLDH zu den β - und den γ -Globulinen der Elektrophorese aufzuzeichnen. Dabei wurde die Darstellungsweise der Abbildungen 5 und 6 beibehalten.

Wie aus der Abbildung 7 hervorgeht, weisen die β -Globuline bei der Fettleber, akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis und der Lebercirrhose Werte von 2 - 21 rel.% auf. Die in der Literatur als Hinweis für eine Fettleber beschriebene β -Globulinerhöhung über 13 rel.% konnte bei 68 von 86 Fällen mit Fettleber, d.h. bei 79%, festgestellt werden. Dagegen weisen die chronischen Lebererkrankungen nur bei 32 von 57 Fällen, d.h. bei 56%, höhere Werte als 13 rel.% auf. Diese zahlenmäßigen Ergebnisse der beiden Krankheitsgruppen wurden in einer 2 x 2-Kontingenztafel gegenübergestellt und eine Prüfung mittels des χ^2 -Testes durchgeführt. Bezüglich der theoretischen Grundlagen des Testes wird auf die Fachliteratur hingewiesen (KOLLER (41)). In dieser 2 x 2 - Tafel wurden Erwartungswerte aus den Randsummen unter Annahme der Nullhypothese berechnet.

β -Globuline		unter 13 rel.%	über 13 rel.%	insgesamt
Fettleber	Erwartungswert	25,86	60,13	86
	Beobachtungswert	18	68	
	Differenz	7,86	7,87	
chron. Hepatitis Leber- cirrhose	Erwartungswert	17,13	39,86	57
	Beobachtungswert	25	32	
	Differenz	7,87	7,86	
		43	100	143

Eine Prüfung des Unterschiedes zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert wurde mittels des χ^2 -Testes vorgenommen. Der berechnete Wert betrug $\chi^2 = 8,570$. Er übersteigt den Tafelwert bei einem Freiheitsgrad und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1%. Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeit der Fälle mit Werten über 13 rel.% bei der Fettleber gegenüber der chronischen Hepatitis und Cirrhose konnte somit nachgewiesen werden.

Bei den γ -Globulinen wurden Werte von 12 - 42,2 rel.% gemessen. In Abbildung 8 fällt auf, daß die Fettleberfälle vorwiegend auf die linke Hälfte der graphischen Darstellung und die chronischen Lebererkrankungen auf die rechte Hälfte verteilt sind. Setzt man 20 rel.% als Bezugswert ein, so weisen 43 von 57 chronischen Hepatitiden und Cirrhosen, das sind 75% und nur 33 von 86 Fettleberfällen, das sind 38%, einen höheren Wert als 20 rel.% auf. Mit Hilfe des χ^2 -Testes wurden die Ergebnisse entsprechend der Berechnung bei den β -Globulinen überprüft. Der errechnete Wert betrug $\chi^2 = 18,914$. Es ließ sich somit ein signifikanter Unterschied der Anzahl der chronischen Lebererkrankungen mit γ -Globulinwerten über 20 rel.% gegenüber der Anzahl der Fettleberfälle feststellen.

Eine Relation zwischen der Höhe der GLDH-Aktivität und der Höhe der β - und der γ -Globuline konnten wir bei unseren Untersuchungen nicht beobachten.

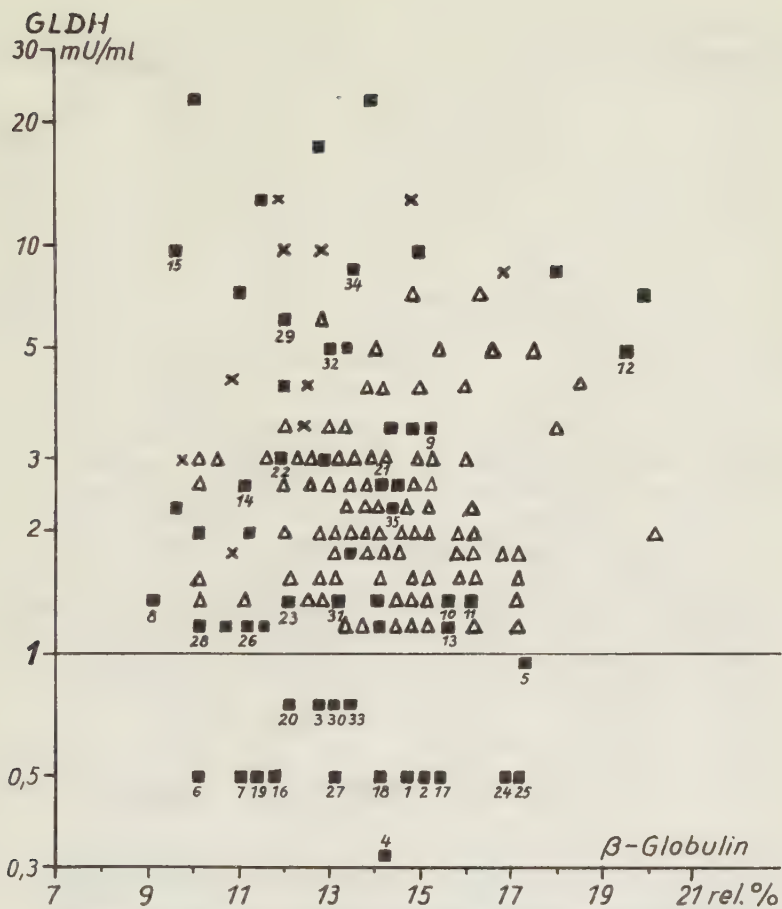
Die Relation der GLDH zur Bromsulphaleinfarbstoffretention (BSP) ist in Abbildung 9 dargestellt worden. Bei 5% Retention wurde eine parallel zur Ordinate verlaufende Gerade errichtet, da Werte über 5% allgemein als Hinweis für eine Einschränkung der Leberfunktion betrachtet werden.

Von 57 diagnostizierten chronischen Hepatitiden und Cirrhosen wurden nur bei 38 Bromsulphaleinfarbstoffretentionsproben durchgeführt. Man verzichtete auf diese nicht ganz gefahrlose Untersuchungsmethode, wenn die Diagnose bereits histologisch gesichert war, oder wenn eine Bilirubinerhöhung über 1,8 mg% vorlag.

Es finden sich bei der chronischen Hepatitis und Cirrhose Werte zwischen 2,0 und 25,0% Retention. Der errechnete Mittelwert beträgt 8,0% Retention. Von 38 Bestimmungen lagen 12 Werte unter 5%. Es handelt sich hierbei vorwiegend um die zur Zeit inaktiven Cirrhosen und chronischen Hepatitiden. Eine Relation der GLDH zur BSP ist bei diesen Untersuchungen nicht zu erkennen.

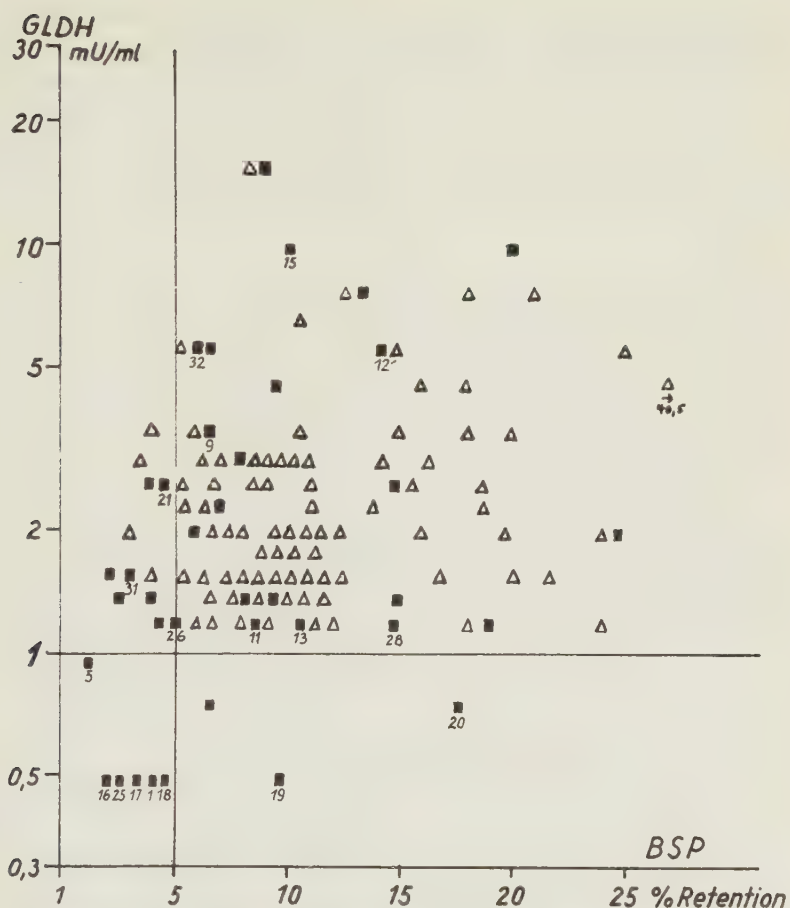
Bei der Fettleber konnten wir fast ausschließlich, nämlich bei 75 von 79 Fällen, eine BSP über 5% Retention bei gleichzeitig erhöhter GLDH-Aktivität über 1 mU/ml nachweisen.

Es wurden Werte zwischen 3,0 bis 40,5% Retention nachgewiesen. Der Mittelwert beträgt 11,4% Retention.



Korrelation der Aktivitätshöhe der GLDH mit der Höhe der β -Globuline im Serum bei Unterscheidung der Fälle mit Fettleber Δ ($n=86$), akuter Hepatitis $\times$ ($n=10$), chron. Hepatitis und Cirrhose $\blacksquare$ ($n=57$)

Abb.7



Korrelation der Aktivitätshöhe der GLDH mit der Höhe der Bromsulphaleinfarbstoffretention (BSP) bei Unterscheidung der Fälle mit Fettleber Δ ($n=79$) und chron. Hepatitis und Cirrhose $\blacksquare$ ($n=38$)

Abb. 9

DISK USSION

An den Anfang der Diskussion über die vorliegenden Untersuchungsergebnisse möchte ich die richtungsweisenden Abschlußworte der Arbeitstagung für Laboratoriumsmedizin 1963 von B. HESS (32) stellen:

"Enzymteste sind bei allen akuten Erkrankungen nützlich. Bei chronischen Erkrankungen kommen wir in ein Streitgespräch über die Grenzwerte. Hier liegt ein Hauptproblem für die Zukunft vor. Jeder sammle seine Erfahrungen."

Wie eingangs erwähnt, ist das eigentliche Problem für das Transfusionswesen in der Erkennung chronischer Lebererkrankungen, von denen bekannt ist, daß sie mit einer Virämie einhergehen können (CREUTZFELDT (9, 11)), zu suchen. Gerade auf diesem Gebiet besteht aber zur Zeit die große Schwierigkeit, daß die Transaminasebestimmung bei der Diagnostik der chronischen Lebererkrankungen in den einzelnen Kliniken unterschiedlich bewertet wird. Die Beurteilung des Transaminasewertes für die chronische Lebererkrankung hängt wesentlich von dem verwendeten Grenzwert der Norm ab. So ist es durchaus verständlich, daß ERB und SIEDE (15), KALLEI (38), BAIER (4), HORN (33), GROS (22, 23), SCHNEIDERBAUR und RETTENBACHER (62) über normale Transaminasewerte bei der chronischen Hepatitis und Lebercirrhose in etwa 25% der Fälle berichten, da von ihnen vorwiegend der alte Grenzwert von WROBLEWSKI, nämlich 20 mU/ml, benutzt wurde.

Setzt man dagegen einen Grenzwert von 12 mU/ml ein und untersucht auch solche Patienten genauer, bei denen Werte zwischen 12 und 20 mU/ml festgestellt wurden, so ist eine weit größere Möglichkeit gegeben, chronische Lebererkrankungen zu erfassen. Wie aus den Zusammenstellungen von SCHMIDT ((59), Tab.1, S.6) zu ersehen ist, waren bei durchschnittlich 30% der chronischen Lebererkrankungen Transaminasewerte zwischen 12 und 20 mU/ml nachzuweisen. Auch wir fanden in unserem Material bei den chronischen Lebererkrankungen in 31% der Fälle eine GOT- und in 20% der Fälle eine GPT-Aktivität zwischen 12 und 20 mU/ml. Demnach ist der Verdacht auf das Vorliegen einer Lebererkrankung durchaus gegeben, wenn Transaminasewerte zwischen 12 und 20 mU/ml gefunden werden. Selbstverständlich kann die Diagnose einer Lebererkrankung allein aus diesen Werten nicht gestellt werden, da es sich ebenso gut auch um eine flüchtige Leberschädigung bei anderen Erkrankungen handeln könnte. Eine weitere Sicherung wäre hierbei die Bestimmung eines relativ leberspezifischen Enzyms, wie es sich uns in der GLDH anbietet. Wenn bei Transaminasewerten zwischen 12 und 20

mU/ml gleichzeitig die GLDH erhöht ist, wird der Verdacht auf das Vorliegen einer Lebererkrankung wesentlich erhärtet. Eine Bestätigung fanden wir dafür auch in unseren Untersuchungen, da beim Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung bei 15 von 19 GOT-Werten und bei 9 von 11 GPT-Werten zwischen 12 und 20 mU/ml gleichzeitig eine erhöhte GLDH-Aktivität nachgewiesen werden konnte.

Wie wichtig es ist, auch eine nur gering erhöhte GLDH-Aktivität bei Transaminasewerten zwischen 12 und 20 mU/ml zu beachten, soll durch nachfolgende Kasuistik hervorgehoben werden.

Bei einem 30-jährigen, kräftig gebauten Polizeibeamten werden im Verlauf einer Routineuntersuchung der Blutspender im November 1965 Transaminasewerte zwischen 12 und 20 mU/ml und eine GLDH-Aktivität von 1,21 mU/ml festgestellt. Bei der Kontrolluntersuchung im Dezember 1965 liegen die Transaminasen im gleichen Bereich, die GLDH-Aktivität beträgt 1,94 mU/ml, Bilirubin gesamt 0,8 mg%, direkt 0,3 mg%, indirekt 0,5 mg%, Elektrophorese: normales Gesamteiweiß und normale Eiweißrelationen. Anamnestisch sind keine Hinweise für das Vorliegen einer möglichen Lebererkrankung zu erheben. Der Blutspender fühlt sich völlig gesund und leistungsfähig und verschiebt darum die von uns angeratene poliklinische Untersuchung bis April 1966.

Die Untersuchung ergibt bei dem 1,77 m großen und 77,3 kg schweren, subjektiv beschwerdefreien Patienten als einzigen pathologischen Befund eine um zwei Querfinger verbreiterte Leber. Cor und Pulmo o.B., Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, unauffällig. Laborbefunde: BSG 3/17, Bilirubin 1,0 mg%, GOT 15 mU/ml, GPT 9 mU/ml, GLDH 1,21 mU/ml, Elektrophorese: Gesamteiweiß 7,6 g%, Albumine 47,7 rel.%, α 1-Globuline 7,4 rel.%, α 2-Globuline 7,2 rel.%, β -Globuline 11,3 rel.%, γ -Globuline 26,4 rel.%; Bromsulphaleintest 4,5% Retention, Prothrombin-Zeit 100%, alkalische Phosphatase 12 U mMol-E. (Bessey-Lowry), Serumeisen 108 μ g%, Kupfer im Serum 125 μ g%.

Im Mai 1966 wird eine Laparoskopie durchgeführt und aufgrund des histologischen und laparoskopischen Befundes eine chronische, z. Zt. nicht floride Hepatitis diagnostiziert.

Ein weiteres Problem für das Transfusionswesen stellt die Leberverfettung der Blutspender dar. Die Problematik ist darin zu suchen, daß man einerseits das Blut dieser Spender sowohl in Hinsicht auf den Empfänger als auch auf den Spender durchaus zur Transfusion verwenden könnte; andererseits aber bei diesen Blutspendern häufig Transaminase- und GLDH-Aktivitäten nachgewiesen

werden, wie sie sonst auch bei chronischen Lebererkrankungen vorkommen. Der Verlust an Blutspendern, wenn man sie allein wegen dieses enzymatischen Verdachtes auf das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung ausschließen würde, wäre bei der großen Häufigkeit der Leberverfettung in der Bevölkerung beträchtlich. Die Fettleber stellt heute eine der häufigsten Lebererkrankungen dar. Nach den Zusammenstellungen von KNICK (39) und THALER (65) beträgt der Anteil der Fettleber an der Gesamtheit der Lebererkrankungen 20 - 22%. Es ist daher verständlich, daß die Bemühungen darauf ausgerichtet sind, Wege in der Diagnostik zu finden, die es ermöglichen, die Fettleberveränderungen zu erkennen und sie aus der Menge der übrigen Lebererkrankungen zu isolieren. Da Kenntnisse über Ätiologie und Klinik der Fettleber dazu unbedingte Voraussetzungen sind, soll im folgenden kurz darauf eingegangen werden.

In der Ätiologie der Fettleber steht der Alkohol regional bedingt nach THALER (65) mit 52% und nach GROS (24) mit 33% an erster Stelle. Daher verwundert der relativ hohe Anteil der Fettleber (siehe Tab.3) im Verhältnis zu den übrigen Lebererkrankungen besonders bei den Blutspendern in unserem Material nicht, denn die Probanden kommen vorwiegend aus den Weinbaugebieten Rheinhessens. Als weitere Ursachen werden von HARTMANN (27), KALK (35, 37), SCHMITT und PIPPIG (61), KNICK (40) und WEWALKA (67) unter anderem angegeben: Eiweißmangel, Mangel an lipotropen Substanzen (Cholin, Methionin), B₁-Mangel, exsudative Gastroenteropathie, Kohlenhydrat- und Fettmast, die zur Adipositas geführt hat; Diabetes mellitus, exogene Intoxikationen wie Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorphenol, Terpene, Pilzgifte usw. Pathophysiologisch spielt eine quantitative und qualitative Fehlernährung unter Einschluß der Alkoholzufuhr eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Leberverfettung. Bei den Blutspendern konnte in den meisten Fällen eine quantitative Fehlernährung im Sinne einer Kohlenhydrat- und Fettmast, die zu einem deutlichen Übergewicht geführt hatte, verbunden mit einem regelmäßig erhöhten Alkoholkonsum, als Ursache für die Ausbildung einer Fettleber angesehen werden. Hinzu kam in einem Teil der Fälle eine qualitative Fehlernährung im Sinne eines relativen Mangels an lipotropen Substanzen (HARTMANN (28)). Bei der näheren Befragung über die Ernährungsweise stellte sich nämlich heraus, daß einige Probanden noch niemals in ihrem Leben Quark gegessen hatten, sehr selten Käse aßen, kaum Milch zu sich nahmen, aber seit Jahren regelmäßig zu den Mahlzeiten ihren Wein tranken. Eine Häufung der Fett-

lebererkrankungen bei bestimmten Berufsgruppen, wie z.B. bei Weinbauern, Maurern, Bauarbeitern, Gendarmeriebeamten-u.a. konnte beobachtet werden. Bei einem Färbermeister, der 30 Jahre mit Tetrachlorkohlenstoff gearbeitet hatte, wurde ebenfalls eine Fettleber festgestellt.

Subjektive Beschwerden, die auf das Vorliegen einer Leberveränderung hinweisen könnten, wurden von der Mehrzahl der Probanden nicht angegeben, im Gegenteil - die Spender kamen ja gerade wegen ihres allgemeinen Wohlbefindens zum Spenden!

Die klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß die Diagnostik der reinen Fettleber ohne entzündliche Begleiterscheinungen wegen ihrer Symptomarmut oft auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen kann. Nach den Ausführungen von KALK (37) ist eine einwandfreie Diagnosestellung nur aufgrund der histologischen Untersuchung eines Leberpunktates möglich. Pathologisch-anatomisch spricht man von Fettleber, wenn mindestens 4% des Lebertrockengewichtes aus Fett besteht. Nach KALK werden heute drei Stadien der Leberverfettung unterschieden:

Stadium I	reine Fettleber
Stadium II	Fettleber mit entzündlicher Veränderung des Mesenchyms
Stadium III	Fettlebercirrhose

Es erhebt sich nun die Frage, welche diagnostischen Kriterien außer der bi-optischen Untersuchung für die einzelnen Stadien noch in Frage kommen.

Als objektives Symptom der klinischen Untersuchung fand THALER (65) in 85% der Fälle eine um 1-2 Querfinger vergrößerte, tastbare Leber. GROS (24) fand bei der Fettleber im Stadium II häufiger eine Lebervergrößerung als bei der Fettleber im Stadium I.

Von den Laboruntersuchungen könnte der Nachweis erhöhter β -Lipoproteide oder eine β -Globulin-Vermehrung in der Elektrophorese über 13 rel.%, wie wir sie in unserem Material in 79% der Fälle nachweisen konnten, ein Hinweis für das Vorliegen einer Fettleber sein.

Die Bromsulphaleinretention wird allgemein als die Funktionsprobe bezeichnet, die beim Vorliegen einer Fettleber am häufigsten positiv ausfällt (DITTRICH und SEIFERT (14), WEISE (66), SCHMITT und PIPPIG (61), MARTINI (44), GOHR (21), LINDNER (43), BÄUMER (3) und viele andere). THALER (65) beobachtete bei 70% seiner Fettleberkranken eine erhöhte Bromsulphaleinretention; der Durchschnittswert wird von ihm mit 14,5% Retention an-

gegeben. Nach GROS (24) soll eine Retention über 16% auf das Vorliegen einer Fettleber II mit Begleitentzündung hinweisen. Bei unseren Untersuchungen konnten wir in 93% der Fettleberfälle eine erhöhte Bromsulphaleinretention über 5% feststellen; der Mittelwert betrug 11,4% Retention. Dieser relativ niedrige Mittelwert entspricht dem überwiegenden Anteil von Fettleber Stadium I mit 82% in unserem Untersuchungsgut.

Entsprechend den Angaben von GROS (24), ERB und SIEDE (15) haben auch wir bei der Fettleber I vorwiegend Transaminasewerte unter 20 mU/ml gefunden, die nach den früheren Angaben noch als normal angesehen wurden. Bei 64% der GOT- und 60% der GPT-Bestimmungen ließ sich eine Aktivität zwischen 12-20 mU/ml nachweisen.

Wie aus den Abbildungen 4, 5 und 6 hervorgeht, entsprechen diese Werte einem Bereich, der sowohl bei der Fettleber als auch bei den mäßig aktiven chronischen Lebererkrankungen gemessen wurde.

Bei der Fettleber kommt allerdings ein interessantes Phänomen hinzu, da wir im Vergleich zur geringen Erhöhung der Transaminasen relativ stark erhöhte GLDH-Werte in unserem Material nachweisen konnten.

Über den Nachweis einer erhöhten Aktivität des Mitochondrienzyms GLDH im Serum bei Leberverfettungen sind aus der Literatur keine Ergebnisse bekannt. Eine Interpretation der eigenen Beobachtungen ist daher sehr schwer; zumal nach einer umfassenden Zusammenstellung von COSSEL (8) über die Beziehungen der Verfettung der Leberzellen zu den Mitochondrien unterschiedliche elektronenmikroskopische Untersuchungsbefunde vorliegen.

Es bestehen gegensätzliche Ansichten über die Möglichkeit, daß

1. Fett in den Mitochondrien gespeichert werden könne,
2. Mitochondrien in Fetttropfen umgewandelt werden können,
3. die Zellverfettung von den Mitochondrien ihren Ausgang nehmen könne.

Wenn trotzdem im folgenden mögliche Ursachen für die nachgewiesene erhöhte GLDH-Aktivität im Serum aufgeführt werden, so ist es nur ein Versuch, die hier dargelegten Untersuchungsergebnisse zur Diskussion zu stellen.

Mögliche Ursachen für den Übertritt des Mitochondrienzyms GLDH ins Serum bei Leberverfettung:

1. Strukturveränderungen der Mitochondrien bei ausgeprägter Fettleber.
2. Funktionsstörungen der Mitochondrien, die mit einer Veränderung der Grenzmembran einhergehen.

Hervorgerufen:

- a) durch alimentäre und toxische Schädigungen, von denen bekannt ist, daß sie zu einer Leberverfettung führen können;
- b) durch eine Gewebshypoxie bei bestehender Leberverfettung.

3. Fettstoffwechsel in den Mitochondrien?

ad 1.) Wie oben angeführt, bestehen gegensätzliche Auffassungen darüber, ob Fett in die Mitochondrien eingelagert wird und ob die Mitochondrien dadurch in ihrer Struktur verändert werden können.

Nach dem von KNICK (40) interpretierten elektronenoptischen Bild einer Fettleber (Stadium II nach KALK) ist es neben der Fetteinlagerung in das Cytoplasma der Leberzelle zu einer Destruktion der Mitochondrien mit fehlenden Cristae und zu Lipoeinlagerungen gekommen. Veränderungen der Mitochondriengrenzmembran sind dabei anzunehmen, so daß ein Austritt der intramitochondrial gelösten Enzyme denkbar wäre.

ad 2.) Funktionsstörungen der Mitochondrien gehen mit einer Schwellung der Mitochondrien und einer Dehnung ihrer Grenzmembran bis auf das 10- und 100-Fache einher.

Es ist durchaus vorstellbar, daß bei diesen Veränderungen der Grenzmembran (HUEBNER (34)) in den Mitochondrien gelöst vorhandene Enzyme austreten.

a) Die Funktionsstörungen können nach der Zusammenstellung von COSSEL (b) unter anderem hervorgerufen werden durch Nahrungs-entzug, cholinarme Kost, Vitamin-B-Mangel, Sauerstoffmangel, 5-10-minutige Durchblutungssperre des Gewebes, Tetrachlorkohlenstoffvergiftung und Phosphorvergiftung; also durch Faktoren, die auch ätiologisch bei der Fettleberentstehung eine Rolle spielen. Nach den Untersuchungen von BERNARD (6) kann eine Hypoxie des Lebergewebes durch eine erhöhte Alkoholmenge ausgelöst werden, da sie eine Vasokonstriktion der V. portae zur Folge hat.

b) SCHMITT und PIPPIG (60, 61) konnten bei Patienten mit hochgradiger Leberverfettung eine Reduzierung des Leberminutenvolumens nachweisen. Da bei ihren Beobachtungen Nekrosen und narbige Areale fehlten, durch welche die veränderte Hämodynamik zu erklären gewesen wäre, sind sie der Ansicht, daß es

durch eine Schwellung der verfetteten und auch der nicht verfetteten Parenchymzelle zu einer Kompression der kleinsten hepatalen Blutgefäße kommt. Die verminderte Leberdurchblutung bei einer hochgradigen Leberverfettung wird wegen der daraus resultierenden Gewebshypoxie als zusätzliche Noxe für die geschädigte, besonders aber für die bisher noch nicht geschädigte Leberzelle angesehen, in welcher durch die Hypoxie Funktionsstörungen auftreten können.

Abschließend sei bei dem Versuch, eine Erklärung für die erhöhte GLDH-Aktivität im Serum bei der Fettleber zu finden, auf den bis jetzt noch nicht geklärten GLDH-Anstieg bei einem frischen extrahepatischen Verschuß und nach einer Gallenkolik hingewiesen. Klinisch und experimentell haben sich diese Befunde bestätigen lassen (SCHMIDT (57, 58), FILIPPA (17, 18)). Sie wurden anfangs als Folge von Einzelzellnekrosen aufgrund von Drucksteigerungen in den Gallenwegen gedeutet. Heute neigt man zu der Auffassung, daß eine neurale oder vasculäre Genese vorliegen könnte.

Die Frage, ob pathogenetische Zusammenhänge zwischen der erhöhten GLDH-Aktivität im Serum bei der Fettleber, dem extrahepatischen Gallengangverschluss und nach einer Gallenkolik bestehen, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden.

Welche Schlußfolgerungen ergeben sich nun aus den Untersuchungsergebnissen für die Erfassung leberkranker Blutspender?

Für den praktischen Gebrauch ist es notwendig, an dem Prinzip festzuhalten, mit einer geringen Menge von Enzymbestimmungen ein möglichst breites Spektrum von Lebererkrankungen zu erfassen. Es erscheint daher vorteilhaft, zwei in verschiedenen Räumen der Leberzelle lokalisierte Enzyme zu bestimmen; nämlich die cytoplasmatisch lokalisierte GPT wegen ihres leichten Zellaustrittes schon bei geringgradigen Schädigungen der Zelle und die mitochondrial lokalisierte GLDH wegen ihrer Leberspezifität.

Bei den Möglichkeiten, die hier dargelegt werden sollen, mit Hilfe der Enzymteste latente Lebererkrankungen bei Blutspendern zu erfassen, müssen die unterschiedlichen organisatorischen Voraussetzungen in den kommunalen Bluttransfusionsdiensten (Universitäten und große Krankenanstalten) gegenüber den überregionalen Blutspendediensten (DRK) berücksichtigt werden. Der grundsätzliche Unterschied zwischen beiden Blutspendediensten besteht darin,

daß ein kommunaler Bluttransfusionsdienst über einen festen, fast jederzeit erreichbaren Spenderstamm verfügt. Dadurch und nicht zuletzt auch durch das bestehende persönliche Verhältnis zwischen Blutspendern und Arzt des Bluttransfusionsdienstes ist es möglich, bei unklaren Grenzwerten die Spender zu Kontrolluntersuchungen einzubestellen und sie laufend zu überwachen. Der überregionale Blutspendedienst jedoch ist allein auf die einmalige Beurteilung der Laboruntersuchung angewiesen. Es bestehen nur begrenzte Möglichkeiten, durch kurzfristige, nachträgliche klinische Untersuchungen oder Enzymkontrollen Verdachtsdiagnosen zu revidieren und damit die Entscheidung, ob eine Blutkonserve ausgegeben werden darf, im Zweifelsfall von der Kontrolluntersuchung abhängig zu machen.

Die im folgenden aufgezeichneten Vorschläge zur Auswertung von Enzymuntersuchungen bei Blutspendern gründen sich auf Erfahrungen, die im kommunalen Bluttransfusionsdienst gesammelt worden sind. Sie werden darum auch nur für entsprechende Verhältnisse ihre Anwendung finden können.

In der Praxis muß unterschieden werden zwischen der Auswahl der zu untersuchenden Enzyme und ihre Bewertung

- I) bei der Spendererstuntersuchung,
- II) bei der laufenden Überprüfung jeder Blutkonserve.

ad I) Bei der Spendererstuntersuchung wird nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese und Palpation der Leber die BSG, das Blutbild, der Urin untersucht und die Enzyme GPT und GLDH bestimmt.

Am Rande sei hier nur erwähnt, daß Spendewillige, die eine Gelbsucht durchgemacht haben, die kürzlich in Kontakt mit Hepatitis-kranken gestanden haben oder bei denen eine bestehende Lebererkrankung bekannt ist, selbstverständlich nicht als Spender angenommen werden.

Es hat sich bewährt, die Anamnese mit Fragen nach Speisen- oder Alkoholverträglichkeit zu erweitern, da man auf diesem Wege sehr gut indirekt etwas über Eßgewohnheiten bzw. Alkoholkonsum erfährt, die Hinweise für die evtl. Ausbildung einer Fettleber geben können. Wichtig ist es in diesem Zusammenhang auch, eine vorhandene Übergewichtigkeit zu vermerken und eine kurze Berufsanamnese (Weinbauer, Chemiarbeiter usw.) zu erheben. Bei der Untersuchung ist besonders auf die für chronische Lebererkrankungen typischen Haut-, Zungen- und Fingernagelveränderungen zu achten.

In Anlehnung an die Abbildungen 4, 5 u. 6 kann nach den Ergebnissen der Enzymbestimmungen bei Erstspendern wie folgt über die Ausgabe der Konserven entschieden werden:

1. Bei GPT-Werten über 20 mU/ml und GLDH-Werten über 1 mU/ml darf die Konserve nicht ausgegeben werden. Der Spender wird zur poliklinischen Untersuchung einbestellt.
2. Bei GPT-Werten zwischen 12 und 20 mU/ml und GLDH-Werten unter 1 mU/ml wird die Konserve zurückgestellt, da die Möglichkeit des Vorliegens einer chronischen Lebererkrankung besteht. Der Spender wird zu einer Kontrolluntersuchung morgens nüchtern bestellt, und dabei wird außer der GPT und der GLDH auch das Bilirubin bestimmt und ein Elektropherogramm angefertigt. (Entsprechend den Abbildungen 7 und 8 können hohe β -Globulin-Werte auf das Vorliegen einer Fettleber oder eine α -Globulinvermehrung auf das Vorliegen einer chronischen Leberentzündung hinweisen.)

Sind aufgrund der Laboruntersuchungen und auch klinisch keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Lebererkrankung zu finden, so darf die Konserve ausgegeben werden.

Ist die GPT-Aktivität jedoch bei der Kontrolluntersuchung wieder erhöht, so wird die Konserve nicht ausgegeben. Der Spender wird zur poliklinischen Untersuchung überwiesen.

3. Bei GPT-Werten zwischen 4,2 und 20 mU/ml und GLDH-Werten über 1 mU/ml wird die Konserve zurückgestellt und der Spender zur Kontrolluntersuchung morgens nüchtern einbestellt. Dabei ist noch einmal die Anamnese auf Hinweise für das Vorliegen einer Fettleber (z.B. erhöhter Alkoholkonsum, Berufsanamnese, Übergewichtigkeit usw.) zu überprüfen und die Leber nachzupalpieren. Außer der Enzymkontrolle wird das Bilirubin bestimmt und ein Elektropherogramm angefertigt. Wegen der fast regelmäßig bei der Fettleber erhöhten Bromsulphaleinfarbstoffretention wird eine BSP oder die ihr entsprechende, aber leichter auszuführende Indocyaningrünprobe durchgeführt.

Besteht aufgrund dieser Untersuchungen der Verdacht auf das Vorliegen einer Fettleber, so darf die Konserve ausgegeben werden. Der Spender wird aber zur Sicherung der Verdachtsdiagnose in die Poliklinik überwiesen.

Ergibt sich bei der Kontrolluntersuchung kein eindeutiger Hinweis für eine Fettleberveränderung, so darf die Konserve nicht ausgegeben wer-

den. Der Spender wird zur poliklinischen Untersuchung überwiesen. Ist poliklinisch ein Fettlebersyndrom ohne Sekundärentzündung bestätigt worden, so werden bei dem Spender etwa im Abstand von 2 Monaten die Aktivitäten der Enzyme GPT und GLDH überprüft.

Bei Besserung der Befunde wird vor allen Dingen aus psychologischen Gründen eine Spende im Abstand von 4 - 5 Monaten erlaubt.

Sollte bei einem Spender eine chronische Lebererkrankung diagnostiziert worden sein, so darf er nicht mehr spenden, bleibt aber weiterhin unter regelmäßiger Kontrolle der Enzymwerte.

ad II) Bei der laufenden Überprüfung der Blutkonserven wird aus zeitlichen und materiellen Gründen nur die GPT - Aktivität bestimmt. Finden sich dabei Werte über 12 mU/ml, so wird zusätzlich die GLDH - Aktivität gemessen.

Die Entscheidung über die Ausgabe der Blutkonserven erfolgt nach den unter I) niedergelegten Anhaltspunkten, die noch einmal stichwortartig tabellarisch zusammengefaßt werden sollen:

Tabelle 6 Vorschlag zur Auswertung der GPT-/GLDH-Aktivitätsbestimmung bei der Auswahl von Blutkonserven

GPT - GLDH Aktivität	Entscheidung über	
	Blutkonserve	Blutspender
GPT über 20 mU/ml GLDH über 1 mU/ml	Konservenicht ausgeben	Poliklinische Untersuchung
GPT zwischen 12-20 mU/ml GLDH unter 1 mU/ml	Konserveturückstellen	Enzymkontrolluntersuchung, nüchtern! Indocyningrün- probe oder BSP und Elektro- phorese
	Konservenausgeben	← bei normalen Befunden
	Konservenicht ausgeben	← bei pathologischen Befunden poliklinische Untersuchung
GPT zwischen 4,2-20 mU/ml GLDH über 1 mU/ml	Konserveturückstellen	Kontrolluntersuchung! An- amnese! Leberpalpation. Enzymkontrolluntersuchung nüchtern, Bilirubin, Elektro- phorese, Indocyningrünprobe oder BSP
	Konservenausgeben	← 1. normale Befunde
	Konservenausgeben	← 2. klinisch Anhalt f. Fettleber
	Konservenicht ausgeben	← 3. unklare Befunde und sol- che, die auf eine chroni- sche Leberentzündung hin- weisen. Bei 1. und 3. poliklinische Untersuchung. Bei Bestätigung der Fettleber 2-monatl. Enzymkontrolle Abstand der Spende 4-5 Monate

Wie schon erwähnt, liegen keine eigenen Erfahrungen über die Auswahl von Blutkonserven aufgrund von Enzymbestimmungen im überregionalen Blutspendedienst vor. Bekannt ist, daß die Aktivität der GPT bestimmt wird, aber über die Grenzwerte bis heute keine allgemeine Übereinstimmung erzielt worden ist. Da im überregionalen Blutspendedienst die Möglichkeiten begrenzt sind, die Konserven so lange zurückzustellen, bis eine Diagnose gesichert ist, müßte aus Vorsichtsgründen der Grenzwert bei einer GPT-Aktivität von 12 mU/ml festgesetzt werden. Bei Werten zwischen 12 und 20 mU/ml könnte zusätzlich die GLDH bestimmt werden, und bei einer möglichen Kontrolluntersuchung die Entscheidung über die Ausgabe der Konserven nach dem Vorschlag in Tabelle 6 getroffen werden.

Es erscheint in diesem Zusammenhang wichtig, noch einmal hervorzuheben, daß gerade die Beurteilung der Grenzwerte bei den enzymatisch gestellten Verdachtsdiagnosen nur in Verbindung mit einer klinischen Untersuchung möglich ist. Ist diese Koordination von Laborbefunden und Klinik gegeben, dann allerdings sind gezielt ausgewählte Enzymbestimmungen heute ein unentbehrliches Hilfsmittel bei der Erfassung von Lebererkrankungen.

Die hier aufgezeichneten Vorschläge zur Erfassung leberkranker Blutspender erheben keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit, sondern sollen eine Anregung zur kritischen Überprüfung in den dazu ausgerüsteten Kliniken und Laboratorien sein. Sie entspringen den Bemühungen, die Übertragung von Hepatitisviren durch Bluttransfusionen zu verhüten; aber auch den Spender selbst vor Schäden durch das Spenden zu schützen, wenn bei ihm eine bisher unerkannte Lebererkrankung vorliegt.

Für die tägliche Praxis des Transfusionsdienstes ist es dazu notwendig, Laboratoriumsuntersuchungen auszuwählen, die folgende Forderungen erfüllen:

- a) sie sollen einfach und schnell durchzuführen sein,
- b) sie sollen verschiedene Aussagebereiche der Leberfunktion erfassen,
- c) mit ihrer Hilfe soll eine Erfassung der Leberkranken möglich sein,
- d) durch sie sollen Möglichkeiten gegeben sein, die Fettleber zu erkennen und diese somit aus der großen Masse der chronischen Lebererkrankungen zu isolieren.

Folgendes diagnostische Muster wird dazu vorgeschlagen:

- 1) Die Bestimmung der GOT oder der GPT.
- 2) Die Bestimmung der GLDH.
- 3) Um den Eiweißstoffwechsel zu erfassen und die schwierig durchzuführende Elektrophorese zu umgehen, die Durchführung einer Eiweißflockungsreaktion, z.B. der Zinksulfatreaktion.
- 4) Um eine Aussage über den Fettstoffwechsel zu erhalten, die Bestimmung der β -Lipoproteide, die bei der Fettleber häufig vermehrt vorhanden sind.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 830 Probanden wurden insgesamt 2.158 Aktivitätsbestimmungen der GOT, GPT und GLDH im UV-Test mit dem Fotometer Eppendorf bei 25°C und 366 nm durchgeführt.
2. Aufgrund klinischer bzw. poliklinischer Untersuchungen von 284 Probanden ergab sich eine Gruppierung von Lebergesunden ($n = 110$) und Leberkranken ($n = 174$).
3. Bei der Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung der Enzyme bei Lebergesunden und Leberkranken lagen bei den Lebergesunden die Werte der GOT und GPT unter 12 mU/ml, die der GLDH unter 0,97 mU/ml.
4. Bei der Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung der GOT, GPT und GLDH bei der Fettleber, chronischen Hepatitis und Lebercirrhose lag bei der Fettleber das Maximum der GOT- (64%) und der GPT-Aktivität (60%) zwischen 12-20 mU/ml, das der GLDH zwischen 0,97-2,08 mU/ml. Die chronischen Lebererkrankungen wiesen weit differierende Werte auf, jedoch fanden wir in 31% eine GOT- und in 20% eine GPT-Aktivität zwischen 12-20 mU/ml und überwiegend eine GLDH-Aktivität über 1 mU/ml.
5. Eine Gegenüberstellung der Relation GLDH zu den β - und γ -Globulinen der Elektrophorese und zur Bromsulphaleinfarbstoffretention ließ keine eindeutige Abhängigkeit der Höhe voneinander erkennen. Es wurde aber eine signifikant größere Anzahl von β -Globulinwerten über 13 rel.% bei der Fettleber als bei den chronischen Lebererkrankungen und eine signi-

fikant größere Anzahl an γ -Globulinwerten über 20 rel.% bei den chronischen Lebererkrankungen als bei der Fettleber gefunden. 93% der Fettleberfälle wiesen eine erhöhte BSP über 5% Retention auf; der Mittelwert betrug 11,4% Retention nach 45 Minuten.

6. Der Wert der zusätzlichen GLDH-Bestimmung ist darin zu suchen, daß bei Transaminasewerten zwischen 12-20 mU/ml und gleichzeitig erhöhter GLDH-Aktivität über 0,97 mU/ml der Verdacht auf das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung oder einer Fettleber erhärtet wird. Dies geht aus der zeichnerisch und ergänzend tabellarisch vorgenommenen Darstellung der Relation der GOT zur GLDH und der GPT zur GLDH hervor.
7. Auffallend ist bei den Untersuchungen eine fast regelmäßig erhöhte GLDH-Aktivität bei der Leberverfettung; mögliche Ursachen dafür werden diskutiert.
8. Für die Erfassung leberkranker Blutspender wird vorgeschlagen, bei der Spendererstuntersuchung die Enzyme GPT und GLDH und bei der laufenden Überprüfung jeder Blutkonserve die GPT zu bestimmen. Eine GPT-Aktivität von 12 mU/ml wird als Grenzwert für die Ausgabe einer Blutkonserve festgesetzt und ein Schema über die Auswertung höherer GPT-Werte in Relation zu den GLDH-Werten unterbreitet.
9. Für die tägliche Praxis des Transfusionsdienstes wird abschließend ein diagnostisches Muster von Laboruntersuchungen zur Erfassung leberkranker Blutspender vorgeschlagen. Es besteht aus der Bestimmung der GOT oder GPT, der GLDH, der β -Lipoproteide und einer Eiweißfällungsreaktion. Besonderer Wert wird dabei auf die Koordination von Laboruntersuchungsergebnissen, Anamnese und klinischer Untersuchung gelegt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Allen, J. G., Sayman, W. A.: Serum hepatitis from transfusion of blood.
J. Amer. Med. Ass. 180 (1962), S. 1079-1085.
2. Amelung, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.
Stuttgart 1964, S. 138.
3. Bäumer, A.: Beiträge zur Differentialdiagnose des Ikterus mit Hilfe von
klinisch-chemischen Untersuchungen.
Materia Med. Nordmark 17 (1965), S. 609-640.
4. Baier, H., Hennemann, G., Mühler, E.: Beitrag zur Aktivitätsbeurteilung
chronischer Lebererkrankungen durch Bestimmung von Serum-
enzymen.
Klin. Wschr. 39 (1961), S. 117.
5. Bang, Nils, U. et al.: Detection of hepatitis carriers by serum glutamic
oxalacetic transaminase activity.
J. Amer. Med. Ass. 171 (1965), S. 2303-2306.
6. Bernard, A.: Über die Alkoholwirkung auf die Leberdurchblutung.
Medizin u. Ernährung 6 (1965), S. 15.
7. Brand, K.: Enzymmuster als diagnostisch verwertbares Prinzip.
Monatskurse Ärztl. Fortbildung 10 (1965), S. 508-513.
8. Cossel, L.: Die menschliche Leber im Elektronenmikroskop.
Jena 1964, S. 81-90.
9. Creutzfeldt, W. H., Schmitt, J., Richert, K., Kaiser, K., Matthes, M.:
Hepatitisübertragungen über eine Zeitspanne von 10 Jahren durch
einen Blutspender mit posthepatischer Lebercirrhose.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), S. 1801.
10. Creutzfeldt, W. H.: Die Transfusionshepatitis und ihre Verhütung.
Internist (1966), S. 1-8.
11. Creutzfeldt, W. H., Matthes, M., Schmitt, H., Beck, L.: Zur Häufigkeit
und Verhütung der Transfusionshepatitis.
In: W. Keiderling, Beiträge zur Inneren Medizin, Ludwig Heilmeyer
zum 65. Geburtstag. Stuttgart 1964, S. 617-630.
12. David, F.: Bilirubinvermehrung im Blute "Gesunder".
Praxis 41 (1952), S. 420.

13. De Ritis, F., Coltori, M., Ginsti, G.: Attività transaminasiche del siero nell'hepatite virate.
Boll.Soc.ital.Biol.sper. 31 (1955), S.394.
14. Dittrich, H., Seifert, E.: Klinische und diagnostische Probleme der Fett-leber.
Z.Gastroenterologie 3 (1964), S.123-132.
15. Erb, W., Siede, W.: Die Serum-Transaminasen-Aktivität in Beziehung zum bioptischen und biochemischen Befund bei Leberkrankheiten.
Z.Gastroenterologie 2 (1964), S.187-200.
16. Feissli, S., Forster, G., Laudahn, G., Schmidt, E. u. F.W.: Normal-Werte und Alterung von Hauptketten-Enzymen im Serum.
Klin.Wschr. 44 (1966), S.390-396.
17. Filippa, G.: Die diagnostische Bedeutung der Glutamat-Dehydrogenase-Aktivität im Serum.
Enzymol.biol.clin. 3 (1963), S.97-128.
18. Filippa, G.: Die Bestimmung der leberspezifischen Glutamat-Dehydrogenase.
Ärzt.Lab. 11 (1965), S.84-86.
19. Forster, G., Filippa, G., Landolt, M.: Die Bedeutung der Glutamat-Dehydrogenase für die Differentialdiagnose des Ikterus.
Helv.med.Acta 30 (1963), S.672-684.
20. Gerlach, U.: Serumenzyme in der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Verlaufsbeurteilung der Leber- und Gallenwegserkrankungen.
Monatskurse Ärtzl.Fortbildung 2 (1965), S.455-457.
21. Gohr, H.: Die Bedeutung des Leberstoffwechsels für die Erkennung und Beurteilung der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktionsproben.
Wissenschaftl.Beiblatt zur Materia Medica Nordmark 40 (1964), S.51.
22. Gros, H.: Die chronische Hepatitis.
Münch.med.Wschr. 105 (1963), S.20-26.
23. Gros, H.: Die Therapie der chronischen Hepatitis.
Aktuelle Kongress-Berichte 1, Bericht 16. Ärtzl.Fortbildungskursus Bad Kissingen 1965, S.45-51.
24. Gros, H., Mühler, E.: Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber.
Med.Klin. 60 (1965), S.125-128.

25. Hässig, A.: Zur Verhütung von Krankheitsübertragungen durch Transfusionen von Blut, Plasma und Plasmafraktionen.
Bibl.haemat. 16, Basel 1963, S.270-296.
26. Hampers, C.L., Prager, D., Senior, J.R.: Post-transfusion anicteric hepatitis.
New Engl.J.Med. 271 (1964), S.747-754.
27. Hartmann, F.: Beziehungen zwischen Pankreas und Fettstoffwechsel der Leber.
Acta hepato splenol. 6 (1959), S.193-201.
28. Hartmann, F.: Die Leberverfettung und das Wesen des lipotropen Effektes.
In: Wildhirt, E.: Fortschritte der Gastroenterologie, München 1960, S.116-156.
29. Hartmann, F.: Klinische Fermentdiagnostik.
Tägl.Ärztl.Praxis, Sonderheft zum Internistenkongress 5 (1964), S.134.
30. Haug, H., Gross, W.: Diagnostik der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung enzymatischer Untersuchungen.
Med.Klin. 59 (1964), S.1796.
31. Hausmann, H.G.: Anlage II zur Niederschrift über die Sitzung des Arbeitsausschusses der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion am 26.10.1965, S.17.
32. Hess, B.: Wichtige Fermentbestimmungen für die Praxis.
Arbeitstagung für Laboratoriumsmedizin 1963, Ergebn.Labor.Med. 1 (1964), S.67-77.
33. Horn, H.D., Amelung, D.: Die Bedeutung von Transaminasen- und Milchsäuredehydrogenase-Bestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen.
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957), S.619.
34. Huebner, G.: Direkte Tetrachlorkohlenstoffwirkung auf die Membransysteme der Zelle.
Medizin u. Ernährung 6 (1965), S.11.
35. Kalk, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes.
Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), S.1898-1901.
36. Kalk, H.: Epidemiologie und Klinik der Virushepatitis.
Helv.med.Acta 28 (1961), S.382-423.
37. Kalk, H.: Über die Fettleber.
Münch.med.Wschr. 107 (1965), S.1141.

38. Kallai, L., Hahn, A., Röder, V., Zupanic, V.: Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic diseases of the liver.
Acta med.scand. 175 (1964), S.49-56.
39. Knick, B., Baier, H., v.d.Emden, A., Ruckes, J.: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes:
(I) *Med.Welt* (1964), S.1813 und
(II) *Med.Welt* (1964), S.1861.
40. Knick, B.: Klinik und Therapie der Fettleber.
Aktuelle Kongressberichte 1 (1965), S.30-44.
41. Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
In: Raunen, H.H., *Biochem. Taschenbuch* 2, 2.Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, S.959-1046.
42. Krebs, H.J., Scharenberg, P.: Serumhepatitis nach Bluttransfusionen.
Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), S.1376.
43. Lindner, H.: Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen mit dem Bromsulphaleintest.
Dtsch.med.Wschr. 91 (1966), S.1557-1561.
44. Martini, G.A., Dölle, W.: Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol.
Dtsch.med.Wschr. 90 (1965), S.793-799.
45. Maurer, G.: Zur Begrenzung der Transfusions-Indikation.
Bericht über die 82.Tagung der Dtsch.Ges.f.Chirurgie vom 21.-24. April 1965 in München.
Ärztl.Praxis 17 (1965), S.1021.
46. Mirick, G.S., Ward, R., McCollum, R.W.: Gammaglobulin in the control of hepatitis following blood transfusion.
Society Transactions XVIth Scientific Meeting of the Protein Foundation.
Vox Sang. 7, Basel 1962, S.125.
47. Mirick, G.S. et al.: Modification of post-transfusion hepatitis by gamma globulin.
New Engl.J.Med. 273 (1965), S.59-65.
48. Neefe, J.R., Norris, R.F., Reinhold, J.G., Mitchell, C.B., Howell, D.S.: Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients. I. Studies on donors as carriers of hepatitis virus and as sources of post-transfusion viral hepatitis.
J.Amer.Med.Ass. 154 (1954), S.1066.

49. Neumeister, E., Otto, P., Schmidt, E. u. F. W.: Quantitative Bestimmung der Isozyme der Malat-Dehydrogenase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und der Lactat-Dehydrogenase im Serum bei Leberkrankheiten. *Med. Welt* 5 (1965), S. 1479-1486.
50. Olson, E. S., Schloss, M. F.: Verhütung von Serumhepatitis bei Bluttransfusionen.
Ärztl. Lab. 6 (1960), S. 102.
51. Olson, E. S., Schloss, M. F., Jewell, R. P., Andersen, D.: Lowering the incidence of hepatitis after blood transfusions.
Lancet 2 (1960), S. 320-321.
52. Pearson, C. M., Shaw, R. F., Chowdhury, S. R.: Statistical characteristics and normal values of four serum enzymes, glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, aldolase and creatine phosphokinase.
Enzymol. biol. clin. 6 (1966), S. 10-24.
53. Primavesi, C. A., Zahn, H.: Untersuchungen über Spezifität und Normalbereich der Transaminasewerte im Serum.
Med. Welt (1965), S. 2898-2900.
54. Report of the Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry (IUB) 1961.
Symposium Series 20, London 1961.
55. Shimizu, Y., Kitamoto, O.: The incidence of viral hepatitis after blood transfusions. *Bibl. Gastroent.* 44 (1963), S. 740-744.
56. Siede, W.: Virushepatitis und Folgezustände.
2. Aufl., Barth, Leipzig 1958.
57. Schmidt, E., Schmidt, F. W.: Methode und Wert der Bestimmung der Glutamat-Dehydrogenase-Aktivität im Serum. Ein Beitrag zur Bedeutung der Enzymrelation im Serum.
Klin. Wschr. (1962), S. 962-969.
58. Schmidt, E., Schmidt, F. W.: Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen. Funktionsmuster als Hilfsmittel der Diagnose.
Enzymol. biol. clin. 3 (1963), S. 1-52.
59. Schmidt, W. F.: Enzymbestimmungen zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1964), S. 613-622.

60. Schmitt, W., Pippig, L.: Klinik und Organhämodynamik der Fettleber.
Dtsch.med.Wschr. 90 (1965), S.570-574.
61. Schmitt, W., Pippig, L.: Stadien der alkoholbedingten Fettleber. Klinische, photolaparoskopische und histologische Befunde.
Materia Med. Nordmark 17 (1965), S.178-187.
62. Schneiderbaur, A., Rettenbacher, F.: Das Verhalten der Serum-Transaminasen SGOT und SGPT bei Leberparenchymerkrankungen und beim Verschlußikterus.
Wien.med.Wschr. 109 (1959), S.555-561.
63. Schön, H., Englisch, B., Wüst, H.: Serumfermentuntersuchungen bei einer Hepatitisepidemie.
Dtsch.med.Wschr. 85 (1959), S.265-267.
64. Stampfli, K., Neiger, A., Messerli, H., Halle, G., Richterich, R.: Serumenzyme bei Blutspendern. III. Resultate der Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase bei 2243 Blutspendern.
Schweiz.med.Wschr. 92 (1962), S.511-517.
65. Thaler, H.: Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist (1966), S.21-27.
66. Weise, H.J.: Rationelle Leberdiagnostik.
Fortschr.Med. 82 (1964), S.325-329.
67. Wewalka, F.: Pathologie und Klinik der Fettleber.
Münch.med.Wschr. 105, (1963), S.35-41.
68. Wildhirt, E.: Leberfunktionsdiagnostik der anikterischen Hepatopathien in der Praxis.
Ärztl.Praxis 17 (1965), S.963.
69. Wildhirt, E.: Laboratoriumsdiagnostik der akuten Hepatitis.
Dtsch.med.Wschr. 90 (1965), S.885-886.
70. Wróblewski, F., La Due, J.S.: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury; a preliminary report.
Ann.Intern.Med. 43 (1955), S.345.
71. Wróblewski, F., La Due, J.D.: Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 91 (1956), S.569.
72. Wróblewski, F.: The clinical significance of alterations in transaminase activities of serum and other body fluids.
Advanc.Clin.Chem. 1 (1958), S.313.

Mein Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. K. Ph. Bopp für die Überlassung des Themas und seine ständige Beratung.

Frau OMR Dr. Arndt-Hanser möchte ich besonders danken für die verständnisvolle und freundliche Unterstützung meiner Arbeit im Institut.

Frau Dr. E. Schmidt und Herrn Professor Dr. F. W. Schmidt danke ich sehr für ihre aufschlußreichen Beratungen in enzymologischen Fragen.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Knick für die Überlassung einzelner histologischer Befunde.

Herrn Professor Dr. Dr. S. Koller und seinen Mitarbeitern danke ich für die beratende Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 20.8.1928 wurde ich, Elfriede Wahls, als Tochter des Kaufmanns Paul Wahls und seiner Ehefrau Anna, geb. Henning, zu Lübz in Mecklenburg geboren.

In Rostock besuchte ich von 1935 bis 1939 die Grundschule und von 1939 bis 1947 die Staatliche Oberschule II für Mädchen (= mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig).

Von 1949 bis 1951 war ich als Volksschullehrerin und von 1952 bis 1955 als geprüfte zahnärztliche Helferin tätig.

1955 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock und legte hier am 12.12.1960 das medizinische Staatsexamen ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit wurde es mir ermöglicht, meine Kenntnisse im Anatomischen Institut der Universitätsklinik Greifswald (Prof. Dr. Schubel), auf der Chirurgischen Abteilung des St. Gertraudenkrankenhauses Berlin-Wilmersdorf (Prof. Dr. Bock) und in der Frauenklinik (Prof. Dr. Winter), in der Medizinischen Klinik (Prof. Dr. Remy) sowie in der Augenklinik (Prof. Dr. Friemann) der Städtischen Krankenanstalten in Bremen zu erweitern.

Die ärztliche Approbation erhielt ich am 16. Mai 1963.

Von Mai 1963 bis Ende September 1964 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Homöopathisch-Biologischen Klinik (Dr. med. Schlütz) der Städtischen Krankenanstalten Bremen.

Seit Oktober 1964 bin ich als Verwalterin einer wissenschaftlichen Assistentenstelle in der Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz tätig.

